

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

632

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Doris CHICOT

Née le 4 Avril 1942 à LILLEBONNE (Seine-Maritime)

Dossier N° 8654 K

Présentée et soutenue publiquement le :

INTÉRÊT PRATIQUE
DE LA RECHERCHE DE L'ANTIGÈNE " AUSTRALIA "
EN TRANSFUSION SANGUINE
ET DANS LE DIAGNOSTIC DES HÉPATITES VIRALES

Président : M. le Professeur Robert ANDRÉ

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Directeur du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

ANNEE 1970

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Doris CHICOT

née le 4 avril 1942 à Lillebonne (Seine-Maritime)

Dossier n° 8654 K

présentée et soutenue publiquement le :

—
INTERET PRATIQUE

DE LA RECHERCHE DE L'ANTIGENE "AUSTRALIA"

EN TRANSFUSION SANGUINE ET DANS LE DIAGNOSTIC DES HEPATITES VIRALES

Président : M. le Professeur Robert ANDRÉ[,]

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,

Directeur du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris.

RECHTS-LEHRE

RECHTS-LEHRE

RECHTS-LEHRE

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN

RECHTS-LEHRE

RECHTS-LEHRE

RECHTS-LEHRE

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN

RECHTS-LEHRE

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN



RECHTS-LEHRE

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN

RECHTS-LEHRE DER VERKEHRSGESCHÄFTEN

A Monsieur le Professeur Robert ANDRÉ⁹
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Médecin des Hôpitaux de Paris,
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Directeur du Centre Départemental
de Transfusion Sanguine de Paris,

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550208_0004

A Monsieur le Professeur Agrégé Charles SALMON

Docteur es-Sciences,
Maître de Conférences Agrégé,
Médecin Biologiste des Hôpitaux,
Chef du Service d'Immunologie du Centre Départemental
de Transfusion Sanguine de Paris,

qui m'a confié ce travail,

avec ma vive gratitude pour la bienveillance
qu'il me témoigne et l'enseignement précieux
qu'il me prodigue.

A Monsieur le Docteur A. GERBAL,

Assistant d'Immunologie au Centre Départemental
de Transfusion Sanguine,

en témoignage de mon amitié.

A Monsieur Claude ROPARS, Docteur es-Sciences,
Monsieur Christian DOINEL,
Monsieur le Docteur J.C. HOMBERG,
Madame le Docteur Jeanine CARTRON,
Madame le Docteur A.M. WEINFELD,
Madame le Docteur A.M. JULLIEN,
Monsieur le Docteur P. MANNONI,
Monsieur J.P. CARTRON,

en remerciement de l'aide qu'ils m'ont apportée.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. SOULIER,
Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine,

Monsieur le Docteur Claude ROPARTZ,
Directeur du Centre Départemental de Transfusion Sanguine,

Madame le Docteur L. RIVAT,

Monsieur CHARRIER,

avec mes remerciements
pour l'enseignement qu'ils m'ont donné.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. DUHAMEL,
Monsieur le Docteur D. VERGOZ,
Monsieur le Docteur R. CREGUT,
Monsieur le Docteur F. PINON,
Monsieur le Docteur S. TURKEL,
Madame le Docteur A. COMBRISSE,

qui m'ont enseigné l'hémobiologie,

avec l'expression de ma vive gratitude.

A Monsieur le Docteur M. ARTHAUD,
Chef de Service à l'Hôpital de Fontainebleau,

A Monsieur le Docteur C. BORIES,
Réanimateur à l'Hôpital de Fontainebleau,

en témoignage de mon amitié.

Ce travail a été effectué au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris, dans le Laboratoire d'Immuno-Hématologie de M. le Professeur Agrégé Charles SALMON.

Je remercie, pour m'avoir aimablement fourni les sé-rums des malades et les données cliniques des observations :

M. le Professeur J. CAROLI,
MM. le Docteur Y. HECHT,
le Docteur LEVY,
le Docteur OPOLON,
le Docteur GATEAU,

M. le Professeur LEGRAIN,
M. le Docteur JACOBS,
M. le Professeur NEDEY,
M. le Professeur RICHET,
M. le Docteur MEYRIER,

Mme le Docteur SULTAN,
M. le Professeur SAMAMA,
Mme le Docteur de CARBONIERE,
M. le Docteur VERGOZ,
MM. le Docteur JAULIN,
le Docteur MURAT,
le Docteur Christian TREPO (Lyon)
le Docteur KLING (C.D.T.S. Metz)
le Docteur GENETET (C.D.T.S. Nancy)
le Docteur MICOIN (C.D.T.S. Grenoble)
le Docteur PETIT (C.D.T.S. Saint-Etienne)

A Mademoiselle G. LIBERGE,
Mademoiselle M.T. FOUILLADE,
Mademoiselle A. GAVAZZENI,
Mademoiselle M.C. GOUHAUT,
Madame Ch. MULSANT,
Madame A.M. ROUZAUD,

En témoignage de ma sympathie et avec mes
sincères remerciements pour l'accueil
qu'elles m'ont réservé dans le Laboratoire
d'Immunogénétique du Centre Départemental
de Transfusion Sanguine de Paris.

A Madame SIERRA,
Mademoiselle France DOSDA,
Mademoiselle Martine PELERIN,
Mademoiselle M.J. WILBOT,

avec mes remerciements pour l'aide qu'elles
m'ont apportée.

A Madame A. MOURIER,

pour sa précieuse collaboration,
en témoignage de ma sympathie.

A mes Parents

A ma Famille

A tous mes Amis.

INTRODUCTION

L'hépatite virale infectieuse, par sa fréquence, la gravité de l'évolution de certaines formes vers le coma mortel ou la cirrhose, la facilité de sa transmission interhumaine spontanée ou par inoculation, occupe une place de premier plan dans les préoccupations de médecins de disciplines diverses et, en particulier, des médecins responsables des Centres de Transfusion. L'hépatite post-transfusionnelle demeure, en effet, l'un des derniers risques de la transfusion sanguine.

Dans le monde entier, on s'est attaché, au cours de ces dernières années, à la mise au point de méthodes permettant un diagnostic biologique sûr et rapide. Cet objectif a paru longtemps inaccessible, faute d'avoir pu cultiver le ou les virus en cause, dont l'existence était pourtant prouvée par les dangereuses expériences d'inoculation aux volontaires humains.

Cette impossibilité persistante de cultiver ou d'inoculer à l'animal le virus de l'hépatite explique que ce soit l'immunologie qui apporte aujourd'hui une méthode diagnostique avec la découverte de l'antigène Australia par Baruch S. Blumberg, en 1964.

La relation de l'antigène Australia avec le ou les virus de l'hépatite infectieuse virale ne fut pas immédiatement évidente, et c'est un mode d'étude et de réflexion très instructif qui conduisit Blumberg de l'hypothèse

d'une protéine transmise de façon génétique à celle d'un antigène témoin du virus, sinon le virus lui-même de l'hépatite.

Il ne semble pas que l'on ait pu retrouver, jusqu'à ce jour, cet antigène dans un autre contexte pathologique que celui de cette maladie.

HISTORIQUE

Blumberg se consacrait à l'étude des protéines sériques, transmises selon les lois de la génétique.

Il recherchait systématiquement dans le sérum des grands polytransfusés (donc susceptibles de s'être immunisés) des anticorps contre les antigènes sériques.

Pour cela, il mettait en présence des sérums de polytransfusés et des sérums de sujets normaux, en les faisant diffuser selon la méthode d'immunodiffusion d'Ouchterlony en gel d'agarose.

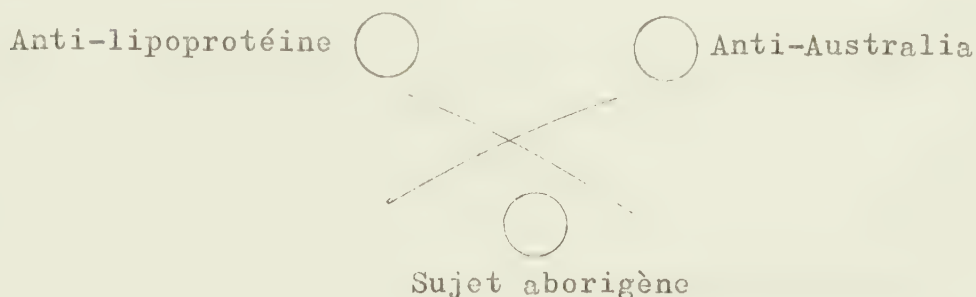
C'est ainsi qu'il découvrit le système Ag,

- transmis génétiquement,
- lipoprotéine de type β
- colorée par le noir soudan.

Il étudia alors systématiquement les populations et découvrit cinq à sept spécificités différentes.

Lorsqu'un jour le sérum d'un hémophile polytransfusé provoque une ligne de précipitation avec le sérum d'un aborigène australien, différente de celle des β lipopro-

téines et donnant avec ces dernières une réaction de non identité en immunodiffusion selon Outcherlony.



Blumberg pense qu'il découvre un nouveau type de lipoprotéine, reconnu par un anticorps spécifique contenu dans le sérum de l'hémophile et le baptise antigène "Australia".

Cet antigène est distinct des lipoprotéines :

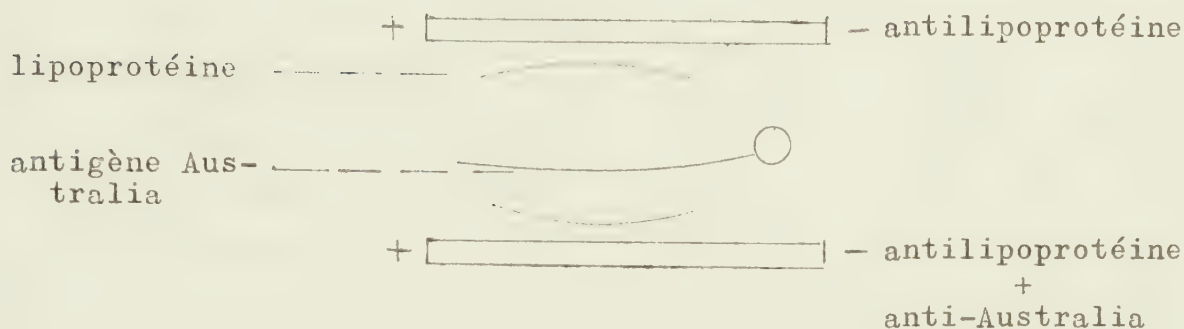
1 - par son mode de coloration

- Il est faiblement coloré par le noir soudan (colorant des lipides).
- Il est fortement coloré par l'azocarmin (colorant des protéines).

2 - par la fréquence de l'anticorps qu'il provoque chez les polytransfusés

	Anti-Australia	Anti-lipoprotéine
Hémophiles	28 %	9,7 %
Thalassémiques ...	4 %	33 %

3 - Par l'étude de la migration en électrophorèse



4 - par sa densité plus forte en gradient de saccharose

Densité	Anti-lipoprotéine	Anti-Australia
< 1,063	+	-
1,063 → 1,21	-	+
> 1,21	-	+

IL S'AGIT DONC BIEN D'UN NOUVEL ANTIGENE

Dans l'espoir de démontrer la transmission génétique de ce nouvel antigène, Blumberg entreprend des études géographiques et familiales.

- Il recherche, tout d'abord, sa fréquence dans les populations normales.

	Nombre de sujets testés	Au +	Pourcentage
U.S.A.	1524	0	0
Pérou	89	18	20 %
Ghana	95	9	9,5 %
Philippines	764	37	5 %
Viet-Nam	128	8	6 %

- Montre la persistance du caractère lors de plusieurs examens successifs,

- et, en 1964, entreprend des études familiales sur des sujets des Iles Marshall, Cebu et Philippines.

Cette étude lui permet de penser que l'hypothèse d'une transmission génétique ne peut pas être éliminée.

Les sujets possédant le gène Au 1 en double dose extérioriseraient le caractère Au +, tandis que les sujets le possédant en simple dose seraient Au -

Génotype	Phénotype	Précipitation
Au 1 / Au 1	Au +	+
Au 1 / Au	Au -	-

En second lieu, Blumberg étudie la répartition de l'antigène Australia au cours d'un certain nombre de cas pathologiques. Dans les différentes leucémies, il trouve la distribution suivante ::

	Au +
- Leucémies myeloblastiques	14 %
- " myeloïdes chroniques.....	0
- " lymphoblastiques	12 %
- " lymphoïdes chroniques ..	10 %

- Il pose la question de la relation entre les leucémies et l'antigène Australia.

La présence de cet antigène ne pourrait-elle pas affirmer une leucose ?

- Il continue l'étude de sa répartition dans d'autres maladies et constate :

	<u>Au +</u>
- Trisomies 21	29 %
- Thalassémies	4 %
- Lèpres	9 %
- Cancers divers	0 %
- Hépatites infectieuses virales...	20 %

En ce qui concerne l'hépatite virale, l'auteur note la disparition de l'antigène Australia quelques mois plus tard.

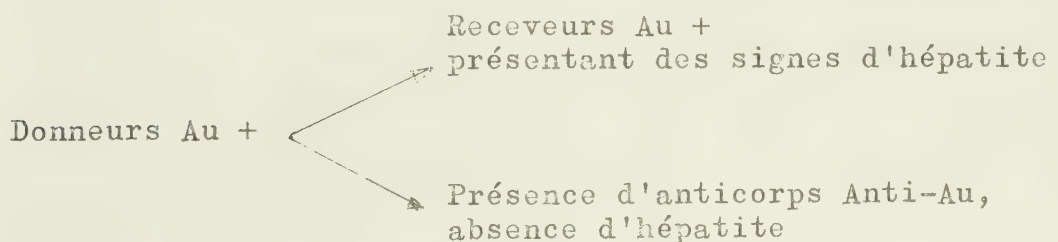
Il reprend tous les échantillons étudiés et dose les transaminases S.G.P.T.

Tous les sujets malades Au + ont une augmentation des transaminases, aussi bien dans les leucoses que dans la trisomie 21.

Tous les sujets Au - n'ont aucune augmentation de ces dernières.

Ces anomalies des transaminases s'accompagnent de stigmates de nécrose cellulaire à la ponction biopsie du foie.

- En 1967, Okochi à Tokyo montre la relation entre l'injection de sang Au + et l'hépatite transfusionnelle.



- En 1968, Blumberg prend conscience de l'association entre l'hépatite et l'antigène Australia.

- Presque simultanément, Prince, à New-York, décrit l'antigène SH (serum hepatitis) qu'il considère spécifique de l'hépatite post-transfusionnelle et qui se révèle bientôt identique à l'antigène Australia de Blumberg.

Depuis bientôt deux ans, de nombreuses équipes s'attachent à préciser les propriétés, la nature et la signification de cet antigène.

Notre but, dans ce travail, a été de mettre en route le dépistage systématique de l'antigène Australia sur les flacons de sang délivrés chaque jour dans le cadre du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris.

Avant d'en présenter les résultats, il convient de définir les éléments réagissants. Des études immunochimiques ont permis de mieux les connaître :

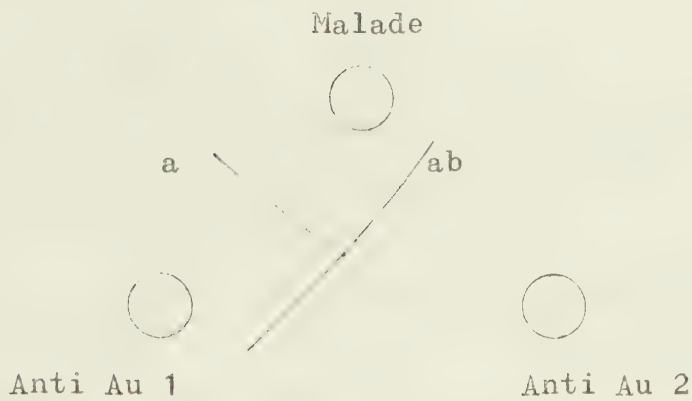
1 - L'ANTICORPS, précipitant, est une molécule migrant en DEAE cellulose avec les gamma globulines, électivement précipitée par les sérums anti-gamma globulines.

Certains anticorps ont le pouvoir de fixer le complément.

Il peut être obtenu par immunisation chez l'animal (en particulier, le lapin et la souris).

Cet anticorps possède vraisemblablement plusieurs spécificités.

On lui connaît au moins deux formes : l'anti Au 1 et l'anti Au 2, ce dernier, selon Blumberg, ne se rencontre que chez certains animaux immunisés. Il possède une spécificité supplémentaire.



L'antigène détecté par l'anti Au 2 possède une spécificité ab.

Selon que l'on utilise l'un ou l'autre de ces anticorps, le nombre d'antigènes trouvés varie :

Type de sujets testés	Nombre	Anti Au 1	Anti Au 2
Donneurs	293	0 %	7,2 %
Trisomie	209	31,6 %	74,2 %
Hépatite virale	58	17,2 %	70 %

- Les anticorps marqués à la fluorescéine peuvent localiser les particules antigéniques au niveau de la membrane cellulaire nucléaire des cellules hépatiques.

- On trouve l'anticorps chez 25 % des hémophiles, 3 % des autres polytransfusés susceptibles de s'être immunisés contre l'antigène.

(La différence de fréquence de découverte de l'anticorps dans ces deux populations de malades serait liée au fait que les hémophiles reçoivent des pools de 40 à 60 plasmas, entraînant une plus grande probabilité de contact du receveur avec l'antigène).

2 - L'ANTIGENE n'est assimilable à aucune des protéines sériques connues; il migre en électrophorèse avec les lipoprotéines légères, mais s'en distingue par une densité plus élevée (1,2 contre 1,063).

Une étude récente précise quelques-unes de ses propriétés biophysiques :

- densité de $1,20 \text{ g/cm}^3$,
- constante de sédimentation 100 g,
- stabilité,
- sa séparation en gradient de sucrose montre qu'il possède un diamètre de $25 \text{ m}\mu$
- sa taille est un peu supérieure à celle d'un adénovirus,
- traité avec le désoxycholate (D.O.C.) à 1 %, sa densité se modifie : elle passe de 1,20 à 1,23, sans altération, toutefois, de sa structure ou de son activité de fixation de complément; ceci suggère que le D.O.C. libère des lipides non essentiels à la structure de l'antigène;
- traité par le sodium dodécyl sulfate (S.D.S.) à 1 %, il n'a plus aucune activité de fixation du complément et sa structure est modifiée;
- il est intéressant de constater que les propriétés biophysiques de l'antigène Australia l'apparentent à certains virus dits "lents",
 - de petites tailles,
 - résistants à l'inactivation par les agents chimiques et physiques,
 - de faible densité et associés à des lipides;

mais d'autres études seront nécessaires avant de le rattacher à un virus de ce type.

Des recherches au microscope électronique, après ultracentrifugation en gradient de sucrose des sérums positifs, montrent qu'il s'agit d'une molécule de grande taille de 200 à 250 angström, sphérique, donnant naissance à des com-

plexes antigène-anticorps, après action de ce dernier.

- Bayer, en 1968, montre que certaines de ces particules de 200 Å⁰ ont un noyau central et que certains détails de surface suggèrent des sous-unités de 20 Å⁰.

- Il donne lieu à une réaction de précipitation en gel d'agarose.

- Il fixe le complément.

MATERIEL ET METHODES

A - TECHNIQUES UTILISEES

I - IMMUNODIFFUSION SELON OUCHTERLONY

La diffusion des antigènes et des anticorps s'effectue à l'intérieur d'un gel d'agarose à partir de godets percés dans une plaque de ce gel. Dans ces conditions, on obtient des lignes de précipitation incurvées :

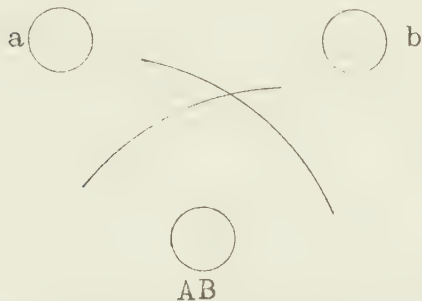


Plusieurs types de réactions sont susceptibles de se produire lorsque deux protéines diffusent dans le gel, en partant de points différents à la rencontre d'un antisérum.

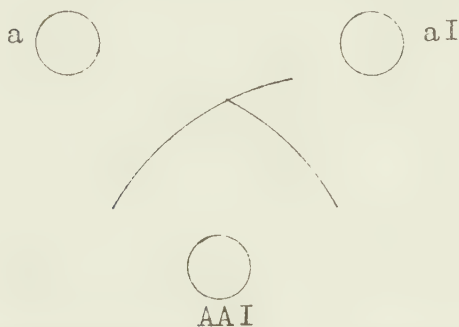
1) Réaction d'identité complète



2) Réaction de non identité



3) Réaction d'identité partielle



Préparation du gel d'agarose à 1,5 % :

- 30 g d'agarose sont dissous par chauffage modéré sous agitation dans un litre d'eau.

Par ailleurs, on utilise, pour diluer la solution d'agarose, un tampon 0,06 M - PH 8,6, composé de :

- véronal acide 1,66 g (
 - véronal sodé 10,51 g (
 - lactate de Ca 1,53 g)
- pour 1 litre d'eau distillée

Pour préparer la gélose servant à la réaction proprement dite, on mélange :

- 3 volumes d'agarose,
- 2 volumes de tampon,
- 1 volume d'eau distillée.

Une fois les sérums disposés dans la gélose, on laisse diffuser 48 heures dans une chambre humide.

Au bout de ce temps, on peut déjà lire la réaction au moyen d'un éclairage latéral sur fond noir.

Les plaques sont lavées 48 heures en eau physiologique, 12 heures en eau distillée, mises à sécher et colorées par le noir amide.

Cette méthode est donc longue, mais, si elle n'est pas très sensible, elle est très spécifique et sert de méthode de base.

II - ELECTROPHORESE CROISEE

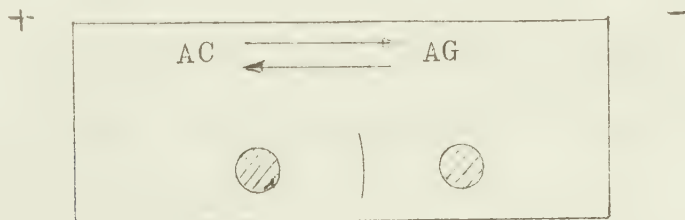
On utilise le même gel.

L'antigène diffuse dans un champ électrique à la rencontre de son anticorps.

L'anticorps, γ globuline, migre vers la cathode, l'antigène lipoprotéine migre vers l'anode.

Il se forme une ligne de précipitation lors de la rencontre de l'antigène et de l'anticorps.

La lecture de cette réaction est très rapide (deux heures).



III - LA FIXATION DU COMPLEMENT

a) Principe

Consiste à incuber, dans un premier temps, le sérum du malade, pur ou dilué avec l'antigène, et du complément de cobaye à un titre choisi. Après cette incubation, le complément résiduel est détecté par un système révélateur comprenant des globules rouges de mouton, sensibilisés par un antisérum de lapin.

Si le sérum du malade contient un antigène contre l'anticorps fixant le complément, ce dernier n'est plus disponible pour l'hémolyse des hématies indicatrices.

Ainsi, l'absence d'hémolyse indique un test positif.

La dilution la plus grande du sérum étudié, ne donnant pas d'hémolyse, fournit le titre de l'anticorps.

b) Réactifs

- 1 - Globules rouges de mouton conservés en tampon d'Alsever.
- 2 - Sérum hémolytique anti-globules rouges, de mouton, de lapin.
- 3 - Complément de cobaye lyophilisé.

Ces réactifs proviennent de l'Institut Pasteur de Paris.

Toutes les réactions s'effectuent en tampon de Lévine et Mayer, dilué cinq fois en eau distillée au moment de l'utilisation.

c) Méthode

1 - Préparation de la suspension d'hématies de mouton.

On fait une suspension à 6 % de globules rouges de mouton en tampon LM.

La concentration en oxy-hémoglobine de cette suspension est mesurée au spectrophomètre à 541 m μ .
On cherche à obtenir une densité optique allant de 0,48 à 0,50.

2 - Préparation de la solution de sérum hémolytique de lapin.

0,1 ml de sérum hémolytique est dilué dans 15 ml de tampon LM.

3 - Sensibilisation des hématies de mouton par le sérum hémolytique de lapin.

1 volume de la suspension globulaire est ajouté à 1 volume de la solution de sérum hémolytique. La suspension obtenue est à 3 %. Cette dernière est mise au bain-marie à 37° pendant une demi-heure.

A l'issue de ce temps, la suspension est mise à 4° pour stopper la sensibilisation.

4 - Titration du complément.

- Fait dans les plaques de Tokatsy en V, qui serviront à la réaction proprement dite.

Dans un godet sont mis :

- 0,025 ml de C' à diverses dilutions,
- 0,025 ml de suspension d'hématies sensibilisées,
- 0,050 ml de tampon LM.

Cette plaque est mise à l'étuve une demi-heure, à 37°. Ensuite, elle est centrifugée.

Le titre du complément choisi est la première dilution où apparaît un culot globulaire.

5 - Les sérums à étudier sont décomplémentés par passage au bain-marie à 56°, pendant une demi-heure. Ils sont examinés, dans un premier temps, purs et dilués au $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{16}$, $\frac{1}{256}$.

Les sérums positifs pour l'antigène sont de nouveau étudiés sur un plus grand nombre de dilutions pour déterminer leur titre.

6 - Réaction proprement dite

Dans une plaque de Tokatsy en V, on dispose :

- 0,025 ml de sérum à tester à diverses dilutions et décomplémenté,
- 0,025 ml d'anticorps fixant le complément,
- 0,025 ml de complément au titre choisi,
- 0,025 ml de tampon LM.

Le tout est mis une demi-heure à l'étuve à 37°.

On ajoute ensuite 0,025 ml d'hématies sensibilisées.

La plaque est mise à l'étuve pendant une demi-heure, puis centrifugée.

La lecture de la réaction s'effectue à la loupe.

En cas de lyse des hématies : réaction négative.

En cas de présence d'un culot globulaire : réaction positive.

Un témoin est toujours fait pour vérifier l'absence de pouvoir anticomplémentaire.

Pour chaque sérum étudié, le témoin comporte :

- 0,025 ml de sérum,
- 0,050 ml de tampon LM,
- 0,025 ml de complément de cobaye, au titre choisi,

puis, après 1 heure à 37° :

- 0,025 ml d'hématies sensibilisées.

Il y a pouvoir anti-complémentaire si le complément a été consommé malgré l'absence d'anticorps.

B - REACTIFS UTILISES

Nous avons utilisé :

- 1 - Comme réactif anticorps, le sérum d'un hémophile poly-transfusé, suivi par le Docteur Vergoz.

L'anticorps contenu dans le sérum de cet hémophile donne en immunodiffusion une réaction d'identité totale avec un anticorps de référence provenant du Japon.

De plus, cet anticorps fixe le complément.

- 2 - Comme réactif antigène, différents sérums provenant de malades porteurs d'hépatite virale, donnant également en immunodiffusion une réaction d'identité totale avec un antigène de référence provenant du Centre de Transfusion Sanguine de Rouen.

Ces antigènes fixant le complément sont dénués de pouvoir anti-complémentaire.

Nous avons recherché l'antigène Australia et l'anticorps correspondant dans 10.729 sérums, provenant à la fois de malades et de sujets cliniquement sains, au cours d'une période allant du mois de novembre 1969 au mois de février 1970.

Parmi ces sujets :

- 305 sont des malades,

- 319 des membres du personnel hospitalier ou de Centres de Transfusion Sanguine,
- 10.005 sont des donneurs de sang.

Les 305 malades sont atteints d'affections variées :

- 61 ont des hépatites virales aiguës divisées en :
 - hépatites sériques lorsqu'un antécédent de transfusion ou d'injections répétées existait à l'interrogatoire (27 cas);
 - hépatites infectieuses quand une notion de contagio ou d'épidémie était retrouvée (22 cas);
 - hépatites d'origine indéterminée dans les autres cas (12);
- 25 malades sont atteints d'hépatite chronique (sont inclus dans ce groupe des malades dont l'hépatite évolue depuis plus de six mois);
- 10 malades atteints d'hépatite prolongée (il s'agit de malades dont l'hépatite évolue depuis moins de six mois);
- 45 malades ictériques ont des affections variées;
- 77 malades anictériques ayant des affections hépatiques ou non; parmi ces derniers :
 - 23 Waldenströms,
 - 11 myelomes,
 - 17 polyarthrites rhumatoïdes,
 - 11 collagénoses (PAN, LED, dermatomyosite, sclérodermie),
 - 4 maladies des agglutinines froides;
- 180 polytransfusés, dont 25 hémophiles et 69 hémodialysés chroniques.

RESULTATS GLOBAUX

1 - RECHERCHE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA PAR IMMUNODIFFUSION

Il a été retrouvé dans :

- 37 % des hépatites sériques,
- 12 % des hépatites infectieuses,
- 36 % des hépatites chroniques,
- 70 % des hépatites prolongées.

Dans les autres affections hépatiques, il a été retrouvé :

- chez un ictérique atteint de cirrhose éthylique, mais qui avait reçu plus de 10 flacons de sang au cours d'hémorragies digestives dues à une hypertension portale un mois auparavant;
- également,
- dans une maladie de Wilson; le malade ne présentait aucun signe d'hépatite, mais avait subi de nombreux prélèvements depuis la découverte de sa maladie.

Par contre, on ne l'a pas retrouvé dans toutes les autres affections hépatiques, pas plus que dans les autres maladies, excepté, cependant, chez un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde, sur lequel nous n'avons, pour l'instant, aucun renseignement.

Parmi les polytransfusés, l'antigène Australia a été trouvé :

- dans 5 cas de leucémies aiguës sur 17 leucémies de tous types étudiées;

- dans un cas de maladie de Marchiafava Micheli (le malade présentait, au moment de l'examen, une hépatite post-transfusionnelle);
- chez deux hémodialysés chroniques.

Enfin, nous avons trouvé l'antigène :

- chez deux personnes de Centres de Transfusion Sanguine : l'un dans la phase pré-ictérique d'un ictère d'inoculation franc; l'autre, dans une forme anictérique d'hépatite avec perturbation légère des fonctions biologiques hépatiques;
- chez 36 donneurs, cliniquement sains, sur 10.005 flacons testés (4 '0/00).

2 - RECHERCHE DE L'ANTICORPS ANTI-AUSTRALIA PAR IMMUNODIFFUSION.

Il a été retrouvé :

- chez 6 hémophiles sur 25 : ces malades avaient reçu, dès l'enfance, de nombreuses fractions plasmatiques et de nombreuses transfusions dont le chiffre exact n'a pu être déterminé;
- dans un cas d'anémie sidéroblastique : le malade, mort d'une septicémie à pyocyanique, avait reçu plus de mille transfusions;
- chez 3 donneurs parmi 10.005 testés (0,3 '0/00).

Il n'a été retrouvé chez aucun malade atteint d'hépatite virale aiguë ou chronique, ni aucun membre de personnel hospitalier et de Centres de Transfusion, pourtant exposé à des contagés répétés avec l'antigène.

Diagnostic	Nombre de sujets testés	Antigène Au	Anticorps anti Au
Hépatite chronique (> 6 mois d'évolution	25	9	0
Hépatite prolongée (< 6 mois d'évolution)	10	2	0
Hépatite sérique	27	10	0
Hépatite infectieuse	22	3	0
Hépatite d'origine indé- terminée	12	3	0

Diagnostic	Nombre de sujets testés	Antigène Australia positif
Hépatite médicamenteuse	1	0
Ictère de la grossesse	2	0
Cirrhose biliaire primitive	11	0
Cholostase intra-hépatique	1	0
Cirrhose du foie	2	1*
Hémochromatose	3	0
Anastomose porto-cave ou splénorénale	6	0
Lithiase du cholédoque	3	0
Papillomatose cholédocienne	1	0
Carcinome :		
- cancer du hile	1	0
- cancer de la papille	2	0
- cancer du pancréas	2	0
- cancer du foie	1	0
- cancer de l'antre gastrique	1	0
- métastases hépatiques	2	0
Processus infectieux :		
- septicémie ictérigène	1	0
Parasite :		
- échinococose alvéo- laire	1	0

*

Polytransfusé : plus de 10 flacons de sang total quatre
mois avant la recherche de l'antigène.

Diagnostic	Nombre de sujets testés	Antigène Australia positif
<u>Affections hépatiques :</u>		
- cirrhose éthylique	30	0
- hémochromatose primitive	1	0
- maladie de Wilson	1	1
<u>Autres maladies :</u>		
- lithiase vésiculaire	1	0
- ascite	1	0
- pancréatite hémorragique	1	0
- crises douloureuses abdominales cryptogénétiques	1	0
- polyglobulie	1	0
- psoriasis	1	0
- cancer (poumon	1)	
- cancer) pancréas	1)	0
- cancer) rectum	1)	
- argyrisme	1	0
- hyperthyroïdie	1	0
- diarrhée chronique	1	0
- colique néphrétique	1	0
- Wabdenström*	23	0
- myelome*	11	0
- polyarthrite rhumatoïde*	17	1
- périartérite noueuse*	2	0
- lupus érythémateux disséminé*	5	0
- dermatomyosite*	1	0
- sclérodermie*	3	0
- maladie des agglutinines froides*	4	0

* Ces examens ont été pratiqués sur des sérums congelés à - 80° C, depuis plusieurs mois, et décongelés à l'occasion de cette étude.

Sujets polytransfusés : 130

Nombre de sujets testés		Nombre de transfusions reçues	Ag Au	Ac
polytransfusés	(thalassémies20	entre 20 et 200	0	0
	) anémies réfrantaires 4	entre 76 et 1000*	0	1
	) leucémies17	entre 20 et 50	5	0
	(rendu Osler 1	300	0	0
	(anémies hypochromes. 3	entre 44 et 600	0	0
	) aplasies médullaires 8	entre 15 et 120	0	0
	) anémies hémolytiques			
	(par ^{auto} anticorps15	entre 50 et 100	0	0
	) Marchiafava Micheli.21	200 et 250	1	0
	(Moskowitz 1	8	0	0
	) myélocfibrose 1	250	0	0
	) Willerbrant 1	1500	0	0
	(pour raisons di- verses, ulcères, interventions12	2 à 20	0	0
émophiles25		nombreuses frac- tions plasmatiques et nombreuses transfusions	0	6
émodialisés chroniques*.....69		entre 3 et 20	2	0

*Le sujet possédant l'anticorps avait reçu 1000 transfusions.

Donneurs et personnel

	Nombre de sujets testés	Antigène	Anticorps
Donneurs	10.005	36 = 4 ^o /100	3 = 0,3 ^o /100
Personnel hospitalier	319	2 = 6 ^o /100	0

Dans le but de rechercher une méthode sensible et rapide pour dépister les flacons porteurs de l'antigène Australia, nous nous sommes attachés à l'étude de plusieurs techniques de détection :

I - ETUDE DE LA DEVIATION DU COMPLEMENT ET COMPARAISON
AVEC L'IMMUNODIFFUSION

135 sujets ont été testés selon cette technique.

Voici un tableau d'ensemble des résultats obtenus :

- Nombre de sujets testés	135
- Positifs en immunodiffusion	28
- Positifs selon la technique de déviation du complément.....	42 (
plus	) 75
- Sérums possédant un pouvoir anti- complémentaire	33 (

- Parmi les 33 sérums possédant un pouvoir anti-complémentaire, 27 sont des hépatites virales, 4 des poly-transfusés, 2 des membres du personnel.

- Parmi les 33 sérums possédant ce pouvoir anti-complémentaire, 7 sont positifs en immunodiffusion.

- Sont concordants dans les deux techniques : 87 sérums.
- Sont discordants, en faisant abstraction des sérums possédant un pouvoir anticomplémentaire:

(en déviation du complément :	14
(en Ouchterlony :	3

Voici la répartition des positivités en fixation du complément, selon les cas pathologiques (les sérums ayant un pouvoir anticomplémentaire ont été exclus) :

	Nombre de sujets testés	Positifs en déviation du complément
Hépatites virales ...	61	39 = 64 %
Polytransfusés	16	1
Personnel hospitalier.	31	1
Donneurs	27	1

Ces résultats sont encore trop restreints, mais sont en accord avec les observations d'autres auteurs. Ils nous permettent de dire que :

- 1 - La fixation du complément serait beaucoup plus sensible que l'immunodiffusion.
- 2 - Elle pourrait détecter plus précocément et pendant plus longtemps l'antigène Au.
- 3 - Un très fort pourcentage de fixation du complément, positive dans des sérums possédant une activité anticomplémentaire, semble être presque totalement l'apanage de l'hépatite virale. (Selon Shulman et Barker, l'anti-

complémentarité serait due à un complexe circulant antigène-anticorps de l'hépatite, car l'action anti-complémentaire peut être annulée par un excès d'antigène Au.

Par ailleurs, ce complexe pourrait être dissocié par le dichlorofluorométhane).

4 - Que la fixation du complément a été en faillite trois fois. Est-ce en raison d'un très grand excès d'antigène inhibant la fixation du complément ? Ou d'une antigénicité différente ?

5 - Qu'il ne semble pas que l'on puisse faire une différence, selon qu'il s'agit d'une hépatite à virus A, ou d'une hépatite à virus B.

Les deux méthodes se complètent donc pour le diagnostic de la présence d'antigènes Australia dans le sérum des différents sujets.

La recherche d'anticorps par la fixation du complément a été, par contre, très décevante : sur six anticorps testés, un seul a le pouvoir de fixer le complément. L'immunodiffusion doit rester la technique de base pour la recherche de l'anticorps.

II - COMPARAISON DE L'IMMUNODIFFUSION SELON OUCHTERLONY,
DE L'ELECTROPHORESE CROISEE, DE LA DEVIATION DU
COMPLEMENT.

(Etudes portant sur 46 antigènes positifs)

Technique utilisée	Nombre d'antigènes positifs	Pourcentage
Immunodiffusion plus déviation du complément.....	46	
Déviatiion du complément....	35	76 %
Sérums possédant un pouvoir anti-complémentaire	8	17 %
	<u>43</u>	<u>93 %</u>
Electro-immunodiffusion....	34	74 %
Ouchterlony	29	63 %
Antigènes non détectés en immunodiffusion	12	26 %
Antigènes non détectés en déviation du complément ...	3	7 %

Chacune de ces méthodes présentent un certain nombre de causes d'erreur :

La présence de pouvoir anti-complémentaire, très fréquent au cours des hépatites (reflet ou non d'un complexe antigène-anticorps, ou lié à un désordre immunologique dû à la maladie), est le premier inconvénient de la déviation du complément. Le second est que, dans trois cas, nous n'avons pas détecté l'antigène, pourtant retrouvé en immunodiffusion (dans ces trois cas, il s'agissait de sérums de donneurs).

L'immunodiffusion ou électro-immunodiffusion sont moins sensibles. Un certain nombre d'autres anticorps peuvent provoquer des réactions de précipitation avec l'antigène correspondant. Il faut donc toujours contrôler les sérums positifs par une réaction d'identité avec un antigène de référence et, d'autre part, contrôler les réactifs utilisés.

Ces réactions de précipitation peuvent être dues :

- à un anti A de nature immune chez un sujet O, précipitant avec la substance A sérique d'un sujet A;
- à un anti Lewis pouvant précipiter avec la substance Lewis;
- à un anti γ M
- à un anti γ G
- à un anti γ A
- à un anticorps anti-lipoprotéine.

Au terme de cette étude technologique, trois points apparaissent positifs :

- 1 - La méthode de base reste l'immunodiffusion d'Ouchterlony, en tenant compte des causes d'erreur pour le dépistage de l'antigène chez les donneurs de sang.
- 2 - L'électrophorèse croisée, très intéressante par sa rapidité d'exécution, va être adoptée pour le dépistage des flacons devant être délivrés en urgence.

Nous nous proposons d'étudier les avantages que peut nous apporter la technique de fixation de complément sur auto-analyseur Technicon. Cette méthode, cependant, présente deux inconvénients majeurs :

- 1 - La quantité importante de réactif anticorps nécessaire au cours de la réaction;
- 2 - La relative rareté d'anticorps fixant le complément.

ANALYSE DES RESULTATS

I - FREQUENCE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA DANS LES HEPATITES VIRALES AIGUES

Il existe une certaine divergence entre les différents auteurs. Ces variations peuvent s'expliquer :

- 1 - Par la spécificité de l'anticorps utilisé.
- 2 - Par les différences de date des prélèvements effectués, par rapport aux débuts des signes de la maladie (cette précision n'a pas toujours été apportée par les différents auteurs).
- 3 - Par la différence de localisation géographique des différentes études.
- 4 - Par le nombre variable d'échantillons testés, donnant donc moins de valeur au calcul du pourcentage.

Voici la répartition de l'antigène dans l'hépatite épidémique et l'hépatite sérique, selon les auteurs, par la méthode d'immunodiffusion. Le réactif est un anticorps humain.

Auteurs	Hépatite sérique	Hépatite infectieuse
BULMBERG - 1967	58 %	38 %
PRINCE - 1968	80 %	0 %
VIERUCCI - 1968	37,5 %	7,5 %
GOCKE - 1969	32 %	83 %
HIRCHMAN - 1969	74 %	16 %
LONDON - 1969	34 %	13 %
SOULIER - 1970	15 %	0 %
See SALMON - 1970	37 %	12 %

II - DIFFERENCE ENTRE HEPATITE SERIQUE ET HEPATITE INFECTIEUSE

- RELATION ENTRE L'ANTIGENE Au ET LE OU LES VIRUS DE L'HEPATITE

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre les deux formes d'hépatite, contrairement à Prince : 0 %, et le Professeur Soulier : 0 %.

Les dernières acquisitions épidémiologiques proviennent d'une étude commencée en 1964 à l'Ecole d'Etat de Willowbrook, grâce à des inoculations successives, ultérieurement complétées par la recherche d'antigène Au.

En voici les faits essentiels :

- Dans cette école pour débilés mentaux, l'hépatite sévissait de façon endémo-épidémique, tous les nouveaux pensionnaires présentant rapidement une et parfois deux hépatites successives (63 sur 1200).

- Krugmann réalise un pool de sérums de malades ayant présenté une hépatite et contamine per OS onze enfants; neuf d'entre eux font une hépatite d'incubation courte, le dixième fait une hépatite d'incubation longue (25 jours).

- Ce même pool de sérums est inoculé par voie intramusculaire à sept des dix enfants ayant été atteints :

- trois enfants restent indemnes,
- quatre enfants font une deuxième hépatite d'incubation longue.

- Cette expérience préliminaire permet de réaliser deux pools définis de sérum :

- un pool MS1 provient du sérum des quatre enfants ayant eu les deux hépatites; prélevé avant la première, il devrait contenir le virus A;

- un pool MS2 prélevé pendant la phase d'incubation précédant la seconde hépatite, il devrait contenir le

virus B.

C'est ce que va démontrer la deuxième expérience :

- Si on injecte le pool MS1 à huit enfants par voie intramusculaire, ils font tous une hépatite à incubation courte.

- Si on administre le pool MS2 par voie orale à neuf de ces enfants, sept seulement contractent l'hépatite après une incubation longue.

- Ces audacieuses, mais rigoureuses études amènent les auteurs à retrouver les deux types d'hépatite :

- l'hépatite MS1 infectieuse épidémique, très contagieuse, d'incubation courte (30 à 50 jours), associée à une élévation des transaminases;

- l'hépatite MS2, dite sérique, d'incubation longue (41 à 107 jours), avec transaminasémie très prolongée.

Mais surtout, elles précisent que le virus A est inoculable, que le virus B peut aussi être contracté en dehors de toute injection par contamination digestive; enfin, qu'il n'existe pas d'immunité croisée entre les deux hépatites.

Les hépatites anictériques, au moins deux fois plus fréquentes, sont la règle lorsque le virus B agit par contamination orale.

La recherche de l'antigène Australia associé à l'hépatite fut réalisée par Prince qui ne le retrouve pas dans le pool MS1. Il le retrouve toutes les fois, par contre, dans le pool MS2, dans un délai de 41 jours après administration intra-musculaire.

Pour Prince, l'antigène SH est relié au seul virus B, ce qui, on l'a vu, est contesté par Blumberg.

Si la relation entre l'antigène SH de Prince et l'hépatite sérique est établie, les relations immunologiques

entre l'hépatite infectieuse et l'hépatite sérique sont beaucoup moins claires.

Il est possible que des différences immunologiques existent entre les deux agents infectants et que la sensibilité de l'immunodiffusion soit en cause.

Le Professeur Soulier émet l'hypothèse suivante : l'hépatite à virus A présenterait un antigène non sensible à un anticorps précipitant, tandis que les deux virus A et B pourraient également provoquer l'apparition d'anticorps fixant le complément.

Dans ce cas, pourquoi les anticorps fixant le complément sont-ils les moins fréquents ?

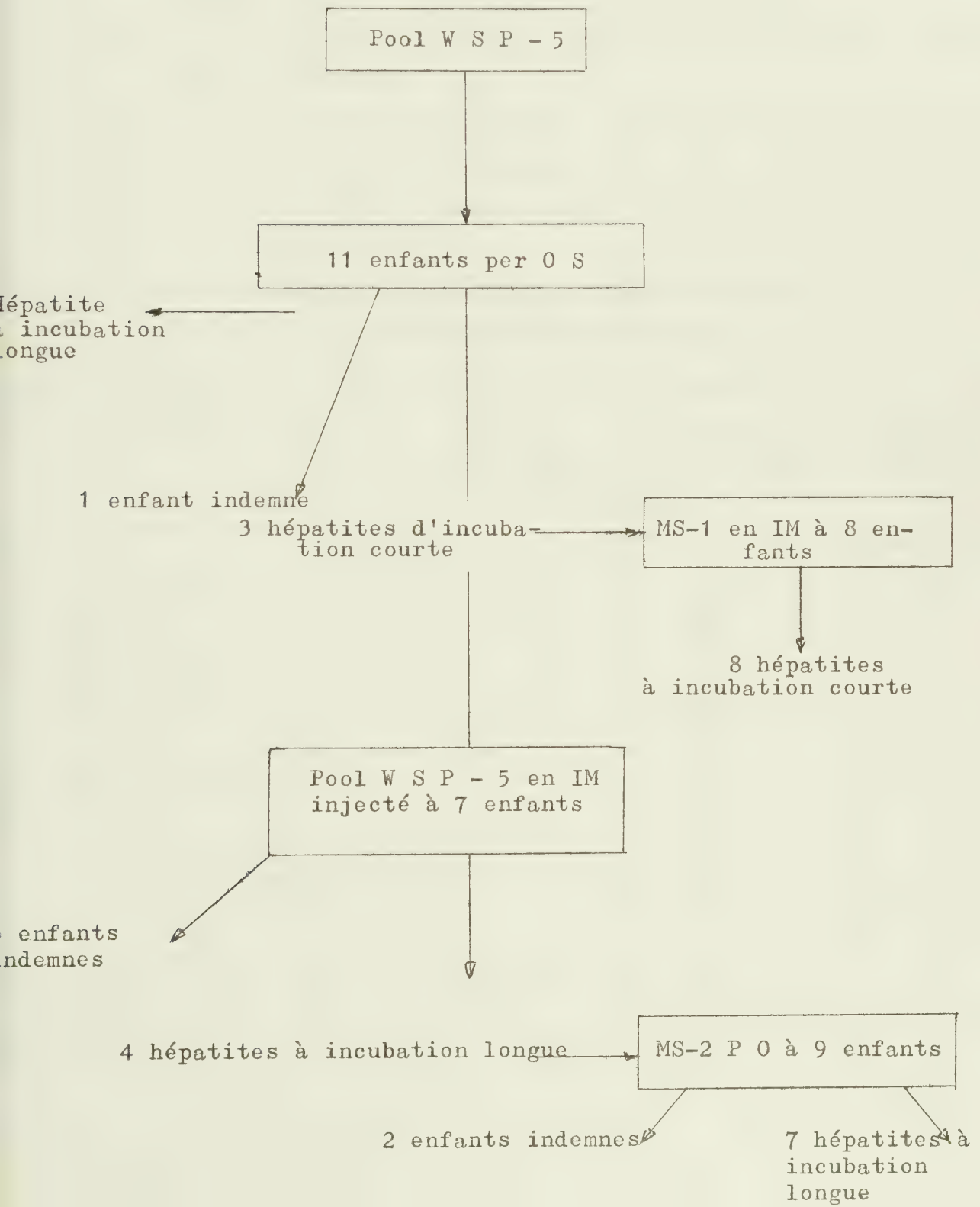
Zuckerman a trouvé dans le sérum d'une hépatite chronique active avec cirrhose une structure virale du groupe des "corona virus" (virus impliqué dans l'hépatite de la souris). Ce sérum, Australia négatif, à la fois par immunodiffusion et déviation du complément, avait été étudié au microscope électronique uniquement en raison du pouvoir anticomplémentaire qu'il présentait.

Cette observation privilégiée montre qu'une hépatite chronique virale peut ne pas être liée à l'antigène Australia et ouvre de nouvelles perspectives sur la multiplicité éventuelle des virus de l'hépatite.

Il est donc probable que la classification Hépatite à virus A et Hépatite à virus B ne recouvre pas toute la réalité.

On ne peut pas encore dire s'il y a un seul virus, deux, ou de multiples.

SCHEMA RESUMANT L'EXPERIENCE DE WILLOWBROOK



III - PRESENCE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA ET CORRELATION EVENTUELLE AVEC LA GRAVITE DE L'HEPATITE VIRALE AIGUE

La présence de l'antigène Australia dans les hépatites aiguës ne paraît pas en relation, dans la série de malades étudiés, avec la gravité de l'affection :

- Présent dans un cas où les transaminases ne sont qu'à 30 mU/ml.

- Absent dans un autre cas, où elles sont à 1320 mU.

Les sujets qui ont un taux de bilirubine élevé n'ont pas l'antigène plus souvent que les autres.

Tableau relatif à 36 cas d'hépatite virale aiguë
provenant du Service Caroli :

Variété d'hépatites	Taux de bilirubine en mg/l	Taux des transaminases S.G.P.T. en mU/ml	Antigène Australia
1 - Indéterminée	88	190	-
2 - Infectieuse	39	18	-
3 - Sérique.....	38	200	-
4 - Infectieuse	60	300	-
5 - Infectieuse			+
6 - Infectieuse	48	67	-
7 - Sérique	27	76	-
8 - Sérique			-
9 - Indéterminée	8	12	-
10 - Sérique	147	870	+
11 - Sérique			
1- 70 jours après l'ictère	21	175	+
2- 80 jours après l'ictère		175	+
3-103 jours après l'ictère		67	+
12 - Indéterminée.....			-
13 - Infectieuse	24	660	-
14 - Sérique		30	+
15 - Indéterminée	61	155	+
16 - Indéterminée	67	240	-

(suite du tableau relatif à 36 cas d'hépatite virale aiguë
provenant du Service Caroli :)

Variété d'hépatites	Taux de bilirubine en mg/l	Taux des transaminases S.G.P.T. en mU/ml	Antigène Australia
17 - Infectieuse.....		200	-
18 - Indéterminée.....		290	+
19 - Indéterminée.....			-
20 - Sérique.....	123	108	-
21 - Infectieuse :			
1- 11 jours après l'ictère	172	620	+
2- 27 jours après l'ictère	36	42	-
22 - Infectieuse :			
1 - 43 jours après l'ictère	123	150	+
2 - 55 jours après l'ictère	37	54	-
23 - Indéterminée	116	300	+
24 - Sérique.....	182	1320	-
25 - Infectieuse :			
1- 10 jours après l'ictère	143	60	+
2- 39 jours après l'ictère	26	4	-
26 - Indéterminée	154	300	-
27 - Infectieuse	93	480	-
28 - Sérique	224	76	-
29 - Infectieuse	46	900	-
30 - Indéterminée	280	117	-
31 - Infectieuse.....	180	34	-
32 - Sérique	88	290	+
33 - Infectieuse	151	470	-
34 - Indéterminée	39	18	-
35 - Indéterminée	20	65	-
36 - Sérique.....	78	310	-

L'absence de taux de bilirubine ou de transaminases pour certaines observations est due à l'absence de dosage la veille, le jour même, ou le lendemain du prélèvement, pour la recherche de l'antigène.

IV - PRESENCE DE L'ANTIGENE SELON LA DATE DU PRELEVEMENT

Gocke, en effet, trouve toujours l'antigène, jusqu'au douzième jour, de l'hépatite virale aiguë. Au delà du 45^e jour, il ne le retrouve plus.

Dans les cas que nous avons étudiés, nous ne le retrouvons pas plus souvent lorsque les prélèvements sont faits au cours des dix premiers jours de la maladie

Nombre de jours après le début de la maladie	Nombre de malades testés	Nombre d'antigènes Australia positifs
- entre 0 et 10 jours.....	16	3
- entre 10 et 20 jours....	11	3
- entre 20 et 30 jours....	5	2
- au delà du 30 ^e jour	5	3

V - PERSISTANCE DE L'ANTIGENE DANS LES HEPATITES VIRALES AIGUES

Selon les différents auteurs, il est d'apparition précoce, contemporain de la phase pré-ictérique.

Précédant l'élévation des transaminases, il disparaîtrait du 6^e au 34^e jour de la maladie clinique, en même temps que l'ictère et l'élévation des transaminases, sa persistance moyenne étant de 18 jours.

Notre étude sur quelques cas correspond à ces chiffres :

	Phase pré-ictérique	10 premiers jours	30 à 40 jours	Au delà
Inoculation	+	+	-	-
Infectieuse		+	-	-
Infectieuse			+	-
Infectieuse		+	-	-

VI - REPARTITION DE L'ANTIGENE SELON LE SEXE

Il existe une certaine prédominance de la positivité chez l'homme, dans la série que nous avons étudiée. Celle-ci avait été déjà remarquée par Blumberg. Cette plus grande fréquence se retrouve aussi bien dans les hépatites aiguës que dans les hépatites chroniques.

Affection	Nombre de malades testés		Nombre d'antigènes Australia positifs	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Hépatite infectieuse...	7	6	3	1
Hépatite sérique	9	4	4	1
Hépatite d'origine in- déterminée	6	6	1	2
Total	22	16	8	4
Hépatite chronique....	11	16	6	5

VII - RELATION DE L'ANTIGENE AUSTRALIA ET DES HEPATITES CHRONIQUES

Les hépatites chroniques que nous allons analyser proviennent du Service du Professeur Caroli; les diagnostics et examens complémentaires ont été faits dans ce Service.

Plusieurs groupes ont été isolés.

1 - Quatre cas d'hépatite ont été rapportés parmi les hépatites chroniques, en raison de leur persistance depuis plus de quatre mois. Elles ont des caractères inflammatoires prédominants :

- Hypergammaglobulinémie.
- Immuno-électrophorèse avec signes inflammatoires anticorps/anti-tissus, et particulièrement anti-muscles lisses.
- A l'histologie, infiltration inflammatoire.

Cliniquement, l'affection est invalidante.

Dans ces quatre cas, le début de la maladie fut insidieux et l'ictère découvert en même temps que l'hépatomégalie.

Chez ces malades, la recherche de l'antigène Australia fut négative.

2 - Sept cas ont eu une forme cirrhogène, dont l'issue semble fatale.

Le début de la maladie a parfois commencé par un épisode aigu remontant à plusieurs années; quelquefois le début a été insidieux. L'évolution s'est faite, soit d'une seule tenue, soit après une rémission, dans certains cas, très longue.

Cliniquement, l'état général est toujours très altéré.

L'examen montre une hépatomégalie; une ascite des oedèmes.

L'électrophorèse ne montre pas d'importante hyper-

gammaglobulinémie, l'immuno-électrophorèse montre des signes d'atteinte cellulaire hépatique et l' α lipoprotéine est constamment diminuée.

L'infiltration inflammatoire histologique varie; elle peut être minime ou importante.

Parmi ces observations, cinq sont porteurs d'antigène Australia; il n'y a pas de différences histologiques entre ces formes et celle où l'antigène est absent.

Quatre fois, le début de l'affection avait été aigu.

3 - Un autre groupe semble n'être que des hépatites persistantes ou prolongées, dont la symptomatologie est dominée par une élévation du taux des transaminases, l'absence d'hypergammaglobuline à l'électrophorèse des protéines. L'état général de ces malades est en règle satisfaisant. L'infiltration inflammatoire histologique est variable; certaines de ces maladies ont débuté par une hépatite aiguë, de type viral; pour d'autres, le début fut plus progressif.

Dans ces 9 cas, l'antigène Australia ne fut pas retrouvé.

4 - Ce dernier groupe comprend cinq observations où l'antigène Australia a toujours été retrouvé.

Cliniquement, ces malades ne ressentent aucun trouble. Le début de la maladie s'est fait, dans tous les cas, suivant un mode de type viral aigu. L'évolution se traduit par la persistance d'une élévation des transaminases peu importante. Ces malades sont suivis dans le Service du Professeur Caroli depuis plusieurs années, et ont vraisemblablement toujours porté l'antigène Australia. Ils n'ont jamais développé un anti-tissus, ni anticorps anti-Australia.

L'histologie est très peu perturbée, en particulier

l'architecture lobulaire est toujours respectée, bien qu'il existe souvent une infiltration inflammatoire.

En résumé, il semble que l'antigène Australia

- soit absent des formes très inflammatoires,
- qu'il se retrouve dans les formes cirrhotiques à début viral aigu;
- qu'il est présent également dans les formes traînantes à début viral aigu, en l'absence de lésions histologiques importantes.

On sait que l'on trouve l'antigène Australia dans les hépatites chroniques actives, avec une fréquence variant de 0 % pour Madame Sheila Sherlock, à 28 % pour Wright.

Il semble que la définition de l'hépatite chronique active soit encore confuse. Ce serait une entité particulière, caractérisée à l'histologie par une infiltration inflammatoire chronique dans l'espace porte, mais s'infiltrant aussi dans le parenchyme hépatique.

L'architecture lobulaire est perturbée; il n'existe pas de régénération lobulaire.

Par ailleurs, cette maladie prendrait une allure systémique, avec signes auto-immunitaires.

Il est certain que la recherche de l'antigène Australia peut apporter des précisions quant à la physiopathologie de cette maladie encore imprécise dans sa définition.

VIII - L'ANTIGENE AUSTRALIA ET SES RELATIONS AVEC L'IMMUNO-ELECTROPHORESE ET AVEC LES ANTICORPS ANTI-TISSUS

Cette étude porte sur des malades provenant du Service du Professeur Caroli.

Chez 21 des malades atteints d'hépatite virale aiguë, on a pratiqué 26 immuno-électrophorèses :

- 8 chez 6 malades Au +
- 18 chez 15 malades Au -

Il ne semble pas que l'immuno-électrophorèse de ces malades varie suivant la présence ou non de l'antigène.

<u>Albumine</u>	Nombre de cas où l'antigène Au est présent	Nombre de cas où il est absent
- nettement diminuée..		3
- diminuée	5	6
- à peine diminuée ...	1	3
- normale	2	6
<u>Zone de mobilité alpha</u>		
<u>Alpha 1 antitrypsine</u>		
- normale	2	4
- à peine augmentée...	3	6
- augmentée	3	7
<u>Alpha lipoprotéine</u>		
- absente		2
- nettement diminuée..	2	6
- diminuée	2	2
- à peine diminuée ...		3
- normale	4	4
- à peine augmentée ..		1

Zone de mobilité alpha (suite)	Nombre de cas où l'antigène Au est présent	Nombre de cas où il est absent
<u>Alpha 2 macroglobuline</u>		
- nettement diminuée..	1	1
- diminuée	1	3
- à peine diminuée ...	1	3
- normale	4	9
- à peine augmentée ..	1	1
- augmentée		1
<u>Haptoglobine</u>		
- nettement diminuée..	2	3
- diminuée	2	3
- à peine diminuée ...	2	4
- normale	1	3
- à peine augmentée ..		2
- augmentée	1	1
- nettement augmentée.		2
<u>Zone de mobilité bêta</u>		
<u>Transferrine</u>		
- diminuée	3	3
- à peine diminuée ...		5
- normale	5	9
<u>Bêta 1 A, bêta 1 C -----globuline-----</u>		
- nettement diminuée..		3
- diminuée.....	1	2
- à peine diminuée ...	1	6
- normale	5	6
- augmentée	1	1
<u>Bêta lipoprotéine</u>		
- nettement diminuée .		2
- normale	2	7
- à peine augmentée...	4	3
- augmentée	2	6

	Nombre de cas où l'antigène Au est présent	Nombre de cas où il est absent
<u>Zone de mobilité gamma</u>		
<u>Ig_A</u>		
- nettement augmentée...	4	3
- augmentée	4	10
- à peine augmentée		1
- normale.....		3
- diminuée		1
<u>Ig_M</u>		
- très fortement augmen- tée		3
- nettement augmentée...	1	7
- augmentée	6	5
- à peine augmentée		1
- normale	1	2
<u>Ig_G</u>		
- très fortement augmen- tée		2
- nettement augmentée ..	6	5
- augmentée	2	7
- à peine augmentée		1
- normale		3

Au cours des hépatites chroniques, 35 immuno-électrophorèses ont été pratiquées chez 24 malades.

Il semble que l'immuno-électrophorèse des malades atteints d'hépatite chronique et porteurs d'antigène Australia, se caractérise par une albumine très diminuée.

Les protéines α et β sont sensiblement normales.

Les immunoglobulines sont augmentées pour l'Ig A et l'Ig G, normale pour l'Ig M.

Ces modifications sont donc minimales et ne diffèrent pas des hépatites chroniques sans antigène Australia.

	Au présent	Au absent
<u>Zone de l'albumine</u>		
- nettement diminuée		7
- diminuée	5	7
- à peine diminuée	4	3
- normale	2	4
<u>Zone de mobilité alpha</u>		
	Au +	Au -
<u>Alpha I antitrypsine</u>		
- à peine diminuée	1	
- normale	6	10
- faiblement augmentée	2	7
- augmentée	2	4
<u>Alpha lipoprotéine</u>		
- nettement diminuée	2	2
- diminuée	1	8
- à peine diminuée	1	
- normale	7	8
<u>Alpha 2 macroglobuline</u>		
- diminuée	1	1
- à peine diminuée		1
- normale	7	15
- à peine augmentée	1	2
- augmentée	1	4
<u>Haptoglobine</u>		
- nettement diminuée	1	4
- diminuée	2	4
- à peine diminuée		4
- normale	4	3
- à peine augmentée	1	4
- augmentée	2	2

	Au +	Au -
<u>Zone de mobilité bêta</u>		
<u>Transferrine</u>		
- nettement diminuée		1
- diminuée	4	2
- à peine diminuée	2	5
- normale	5	11
<u>Bêta 1 A, bêta 1 C globuline</u>		
- diminuée	6	8
- à peine diminuée	1	5
- normale	4	3
- à peine augmentée		2
- augmentée		1
<u>Bêta lipoprotéine</u>		
- nettement diminuée		1
- diminuée		2
- à peine diminuée	2	1
- normale	8	8
- à peine augmentée	1	4
- augmentée	1	4
<u>Zone de mobilité gamma</u>		
<u>Ig A</u>		
- très fortement augmentée	1	2
- nettement augmentée	3	7
- augmentée	1	10
- à peine augmentée	4	1
- normale	3	1
- diminuée		2
<u>Ig G</u>		
- très fortement augmentée	1	4
- nettement augmentée	3	10
- augmentée	1	6
- à peine augmentée	5	2
- normale	2	
- diminuée		1

Zone de mobilité gamma (suite)	Ig M	
	Au +	Au -
- très fortement augmentée.....	1	1
- nettement augmentée	1	5
- augmentée		7
- à peine augmentée	4	4
- normale	6	4
- diminuée		2

Relations de l'antigène Australia et des anticorps anti-tissus

Chez 20 malades atteints d'hépatite chronique (plus de six mois d'évolution); une ou plusieurs recherches d'anticorps anti-tissus ont été pratiqués :

- 3 malades Au - ont présenté un anticorps antimuscle lisse à un titre élevé.

- Chez 7 malades Au +, aucun anticorps anti-tissus ne fut retrouvé (anti-noyau, anti-estomac, anti-muscle lisse).

- 2 malades Au + présentent un anticorps anti-estomac au 1/10, 1 malade Au + présente un anti-estomac au 1/50.

- 3 malades Au + présentent un anticorps anti-muscle lisse, respectivement au titre de 1/10, 1/20, 1/50.

Il existe pour un de ces malades une discordance entre l'immunodiffusion et la déviation du complément.

- 1 malade Au - possède un anticorps anti-estomac.
- 3 malades Au - n'ont aucun anticorps anti-tissus

	Ag Au en ID	Ag Au en fixation du complé- ment	Anti-muscle lisse	Anti-noyau	Anti-estomac
1	-	.	+ 1/100	-	1/10
2	-		-	-	
3	+	+	-	-	
4	+	+	-	-	
5	+		-	-	
6	-		-	-	
7	-		-	-	
8	+	+	-	-	
9	+	+	-	-	
10	+	+	-	-	
11	-		+ 1/100	-	+ 1/10
12	+	+	-	-	
13	+	+	-	-	
14	-		+ 1/1000	+ 1/500	
15	-		-	-	
16	+	+	+ 1/20	-	
17	-	+	+ 1/50	-	
18	+	+	+ 1/10		
19	-	+	-	-	
20	+		-	-	

Parmi 8 malades atteints d'hépatite aiguë :

- 1 malade Au - présente un anticorps anti-muscle lisse au 1/20;
- 3 malades Au + n'ont aucun anticorps anti-tissus, de même que 4 malades Au +

La signification de ces données demande d'autres études avant d'être interprétée.

A ce sujet, un travail de Wright montre que chez aucun des malades atteints d'hépatite chronique active coexistent l'antigène Australia et l'anticorps anti-muscle lisse.

Diagnostic	Nombre de cas	Anti-muscle lisse	Antigène Au
Hépatite virale prolongée	13	2	0
		0	6
Hépatite subaiguë évoluant vers la cirrhose	15	9	1
		0	3
Hépatite chronique active	23	10	0
		0	6

IX - L'ANTIGÈNE AUSTRALIA EN IMMUNOFLUORESCENCE ET SA PRESENCE DANS LE FOIE DE SUJETS Au +

En 1969, Milman, utilisant un anticorps marqué à la fluorescéine, montre que l'antigène Australia est localisé sur les noyaux des hépatocytes de malades possédant l'antigène dans leur sérum et victimes d'une hépatite virale.

Corrélation entre l'hépatite Au + et les granulations fluorescentes nucléaires

- Hépatites...	4	4 Au +	4 granulations fluorescentes
- Malades sans hépatite...	5	0 Au +	0 granulations fluorescentes

En 1970, devant l'Académie de Médecine de Paris, Kurylowicz, de Varsovie, déclare que le résultat de ses recherches morphologiques, immuno-histo-chimiques, et de celles faites au microscope électronique ont démontré qu'à la présence de l'antigène Australia dans le sérum correspondait la présence de cet antigène dans les hépatocytes.

Au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris, dans le Service d'Immunopathologie trois biopsies du foie ont été étudiées en immunofluorescence :

- 1 chez un malade porteur d'hépatite virale aiguë,
- 2 (à un mois d'intervalle) chez un malade porteur d'hépatite chronique.

Ces deux malades possédaient, au cours de plusieurs examens successifs, l'antigène Australia dans leur sérum.

L'étude en immunofluorescence a été pratiquée sur des coupes de foie dont les prélèvements furent faits par voie per-cutanée.

La technique d'immunofluorescence comprend deux temps :

- 1 - Action d'un anticorps anti-Australia (Ig G)
- 2 - Action secondaire d'une antiglobuline humaine anti γ G fluorescente, diluée au 1/60, titre efficace de cette antiglobuline.

Cet examen met en évidence des particules fluorescentes sur les coupes examinées.

La répartition générale des particules dans ces fragments biopsiques fut variable :

- tantôt présentes dans presque toutes les cellules;
- tantôt localisées à une zone, alors que le reste du parenchyme ne montrait aucune fluorescence.

Leur localisation à l'intérieur de chaque cellule a été très variable, allant d'une seule granule fluorescente

à une quinzaine. Ces granules ont toujours été séparées dans le cytoplasme cellulaire. Leur taille a été très variable, allant de la limite de la visibilité (taille d'une mitochondrie) à la taille d'un nucléole.

Des biopsies témoins de sujets atteints d'hépatite non porteurs de l'antigène Australia n'ont pas montré de fluorescence.

L'interprétation de ces images est difficile.

D'autres études sont actuellement en cours pour confirmer ces premiers résultats, affirmer le siège intra-cytoplasmique de ces granules, ce qui ne correspond guère aux descriptions faites par Milman. Il faut noter que des auteurs polonais rapportent des localisations intra-cytoplasmiques dans des cellules dont le noyau est rompu.

X - FREQUENCE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA CHEZ LES POLYTRANSFUSÉS

Nous avons pu remarquer, en faisant cette étude, le nombre élevé d'antigènes au cours des leucémies sans relation apparente avec le nombre de transfusions :

- Sur 17 leucémies de tous types, 5 leucémies aiguës possédant l'antigène. Ces malades ont reçu en moyenne entre 20 et 50 transfusions, alors qu'un autre malade, porteur d'une hémopathie différente (ayant reçu 1500 transfusions), ne présente pas l'antigène.

Nous ne savons pas si ces malades, atteints de leucémie et porteurs de l'antigène Australia, présentent des transaminases élevées et une ponction biopsie du foie anormale.

Il faut se souvenir que Blumberg, frappé par le nombre anormalement élevé de leucémies Au +, s'était demandé si le

fait d'être Au + ne signait pas le diagnostic de leucose aiguë.

Ces malades ont en commun, cependant, un déficit immunitaire qui rend les sujets qui en sont atteints particulièrement réceptifs au virus de l'hépatite.

Telle est du moins la théorie admise actuellement.

Les malades que nous allons énumérer et chez lesquels on peut retrouver l'antigène Australia présentent également un déficit immunitaire.

Il est présent, selon les auteurs, dans 12 % des maladies de Hodgkin (malades non transfusés en général).

Les hémodialysés chroniques ont été étudiés au cours d'une épidémie d'hépatite dans une unité d'hémodialyse. Ces derniers ont présenté une hépatite qui a persisté durant des mois, avec une élévation des transaminases peu importante, anictérique, et l'antigène Australia a été retrouvé dans de nombreux cas et devint persistant.

Le personnel soignant a présenté une hépatite avec ictère, de courte durée, élévation importante des transaminases; l'antigène Australia disparut très rapidement.

Il s'agit donc bien de deux types de réactions dues à la différence de terrains immunologiques.

(Dans notre étude, deux hémodialysés ont présenté l'antigène, au cours d'une hépatite).

XI - FREQUENCE DE L'ANTIGENE AU COURS D'AUTRES CAS PATHOLOGIQUES

- 30 % des trisomies 21 vivant en collectivité.

Ceux-ci semblent présenter une forme très particulière d'hépatite chronique anictérique avec élévation des transaminases, persistance prolongée de l'antigène Australia, associée à des lésions histologiques à la ponction biopsie du foie.

- 0 % des trisomies 21 vivant dans leurs foyers.
- Un grand nombre de lèpres.

XII - FREQUENCE DANS LA POPULATION NORMALE

Dans la population active, on retrouve l'antigène avec une fréquence qui augmente avec l'âge et varie selon le pays :

- 1 o/oo aux U.S.A.,
- 1 % au Japon,
- 4 à 25 % dans certaines régions tropicales (zone d'endémie de l'hépatite.

Ces sujets se comportent comme des porteurs chroniques le plus souvent sains.

Chez les donneurs de sang en France, on le trouve dans une proportion de 0,5 % (Soulier); 4 o/oo dans notre étude.

Des études rétrospectives ont pu prouver que l'antigène avait persisté 10 et 20 ans dans le sang de certains donneurs, responsables ainsi de nombreuses contaminations (Zuckermann).

XIII - INTERET TRANSFUSIONNEL DU DEPISTAGE SYSTEMATIQUE
DE L'ANTIGENE Au SUR LES FLACONS DE SANG

Nous avons étudié 10.005 donneurs et avons trouvé 36 porteurs de l'antigène, soit 4 o/oo.

Ces sujets ne présentaient pas de signes cliniques d'hépatite.

Ce chiffre représente donc deux à cinq flacons par jour, susceptibles de transmettre l'hépatite.

Voici deux observations illustrant la relation entre l'injection de sang Au + et le développement d'une hépatite post-transfusionnelle :

- 1 - L'enfant Rei..., du Service du Docteur Pinon, est ex-sanguiné le 4 octobre 1969 pour un ictère hémolytique du nouveau-né. 45 jours plus tard, il présente un ictère viral. Les trois donneurs en cause sont convoqués. L'un d'entre eux est porteur de l'antigène Australia. Il s'agit d'une technicienne de laboratoire, suivie par ailleurs en psychiatrie (recevant de nombreuses injections) et dont le père est mort en 1965 d'une hépatite virale. Elle présente, depuis cette date, des troubles dyspeptiques, mais n'a jamais été ictérique.
- 2 - Madame Gar..., de Metz, présente, 60 jours après une transfusion, une hépatite virale. Le donneur possède l'antigène Australia.

XIV - VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA

Tous les auteurs admettent, de façon unanime, que l'antigène Au n'est pas retrouvé lors d'hépatopathies non virales :

- mononucléose avec atteinte hépatique,
- hépatites toxiques,
- lithiase biliaire,
- cancer du foie,

ni dans aucune des cirrhoses d'étiologie connues :

- alcoolique,
- hémochromatosique,
- biliaire primitive.

Au cours de notre étude, nous avons confirmé l'étroite relation entre l'hépatite virale aiguë ou chronique, et la présence de l'antigène Australia.

La recherche de cet antigène prend place, dès lors, parmi les examens à pratiquer devant un ictère de diagnostic difficile.

Voici deux observations démontrant l'intérêt diagnostique de la positivité de ce test. Ces deux malades proviennent du Service du Professeur Caroli :

1 - M. Bet... - 44 ans - En août 1969, présente des douleurs épigastriques, variables, sans horaire, sans fièvre, sans ictère, gêne respiratoire. R.V.B. : calculs vésiculaires.

A son retour de vacances, il présente un amaigrissement de 16 Kg; les douleurs augmentent en fréquence et en intensité.

A la fin du mois de novembre : intolérance gastrique, crises douloureuses abdominales très intenses, calmées par Spasfon I.V.

On porte le diagnostic de lithiase cholédocienne. Le malade est opéré.

A l'intervention, on découvre une lithiase vésiculaire, et surtout un cancer de la tête du pancréas.

L'antigène Australia, recherché le 19 décembre 1969, est positif.

Ainsi, ce malade, qui avait plusieurs raisons d'être ictérique :

- calcul de la vésicule,
- cancer du pancréas,

a fait une hépatite virale diagnostiquée uniquement sur la positivité de l'antigène Australia.

- 2 - M. Gla..., depuis décembre 1969, présente trois épisodes d'allure pseudo-grippale, avec fièvre, frissons; s'y associent nausées, vomissements, arthralgies, myalgies. Le 13 février 1970 apparaît un ictère rapidement progressif en dix jours, en même temps que s'installent des soulèvements sous-costales gauches, irradiant dans le dos.

A l'examen, le toucher rectal permet de porter le diagnostic de cancer du canal anal; l'ictère est mis sur le compte d'un obstacle mécanique par localisation cancéreuse secondaire. Les transaminases sont pourtant à 620 mU/ml. C'est dans ces conditions qu'une recherche de l'antigène Australia est demandée.

La présence de l'antigène Australia dans le sérum de ce malade permet d'affirmer l'hépatite virale et l'ictère régresse rapidement.

Nous terminerons ce travail par une dernière étude portant sur la fréquence de l'antiglobuline de type Milgröm dans les sérums de sujets porteurs d'antigènes Australia.

L'antiglobuline type Milgröm est une antiglobuline non spécifique et non inhibable qui agglutine un certain nombre d'hématies sensibilisées par une γ G possédant une spécificité Gm.

Cette antiglobuline est présente chez 4 % des gens normaux. Il a été constaté qu'il y avait une relation statistiquement significative entre sa présence et l'élévation des transaminases. Sur 31 sujets possédant l'antigène Australia, nous l'avons retrouvée dix fois. Par contre, chez 13 donneurs possédant l'antigène et apparemment sains, elle n'a pas été retrouvée.

Ce travail nous incite à penser que l'étude d'un certain nombre de paramètres, en relation avec les désordres biologiques dus à l'hépatite virale, pourrait être très instructive.

che Gm	Ben--	Mar--	Hub--	Jau--	Caf--	Duc--	Dec--	Laf--	Fra--	Pas--	Sco--	Témoin	
possé- anti- anti Au													
possé- anti- Australia													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1/4	1/4	(+)	-	-	+++ 20 ^e	-	+++ 20 ^e	+++ 20 ^e	1/4	-	-	-	Milgröm
-	+1/2	-	+1/2	+++ 20 ^e	+++ 20 ^e	+++ 20 ^e	+++ 20 ^e	+++ 20 ^e	+++ 20 ^e	-	-	-	Milgröm
-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	(+)	-	+1/2	-	+1/2	-	-	-	-	Milgröm
+1/2	+1/2	+1/2	-	-	-	++ 1/2	++ 1/2	++1/2	+1/2	-	+	-	Milgröm
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
+++ 16 ^e	+++ 16 ^e	-	-	-	++8 ^e	-	(+)	(+)	-	-	-	-	Milgröm
-	-	-	-	-	+20 ^e	-	+20 ^e	-	-	-	-	-	Milgröm
-	+1/2	-	-	-	-	+1/2 (+)	+1/2 (+)	+1/2	+1/2	-	-	-	Milgröm
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Milgröm
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	+1/2	-	+1/2	+1/2	++ 1/2	-	-	-	Milgröm
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
+++ 60	+++ 66	+++ 20	(+)	+++ 66	(+)	+++ 62	+++ 60	+++	-	-	-	-	Milgröm
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

jet sain

ETUDE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA CHEZ L'ANIMAL

Nous n'avons pas étudié l'antigène Australia chez l'Animal, mais une étude intéressante a été faite par d'autres auteurs, que nous rapportons ici :

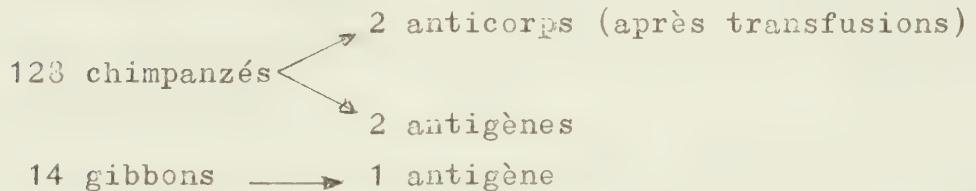
- Lichter trouve chez 62 chimpanzés, apparemment sains, 2 antigènes Au et 3 anticorps.



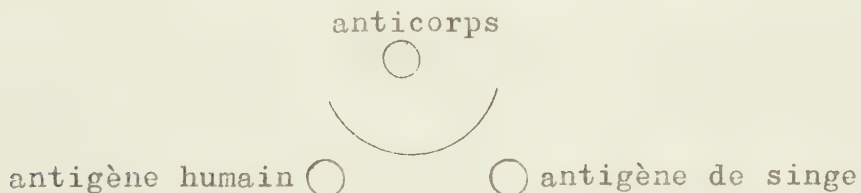
- Hirshman trouve :

- chez 128 chimpanzés 2 antigènes et 2 anticorps (ces derniers avaient reçu de multiples transfusions);

- chez 14 gibbons 1 antigène



Il existe une réaction d'identité entre l'antigène de ces singes et l'antigène humain.



Au microscope électronique, d'autre part, un sérum de singe ultracentrifugé présente des particules antigéniques agglutinées par un anticorps d'hémophile humain.

Cependant, tous ces animaux étaient demeurés, pendant

une période plus ou moins longue, au contact de l'homme qui, on le sait, peut être porteur de l'antigène sans présenter de signes d'hépatite. Mais les mêmes examens pratiqués chez des primates d'Amazonie, à l'état sauvage, se sont révélés négatifs.

La signification de la présence d'antigènes Australia chez les primates est encore peu claire.

Toutes les recherches effectuées jusqu'à ce jour, dans le but de mettre en évidence l'antigène chez le marmouset infecté par l'hépatite humaine, sont demeurées vaines.

L'expérimentation, effectuée en double aveugle, a consisté à inoculer par voie orale à trois volontaires humains la souche de l'hépatite de Willowbrook. Des échantillons sanguins ont été prélevés chez chacun d'eux, avant et après inoculation, au cours de la phase aiguë de la maladie, les 29^e et 30^e jours, et inoculés à des marmousets.

Au total, 17 animaux ont été inoculés à l'aide de sérums de la période de pré-inoculation et aucun d'eux n'a développé la maladie.

Sur les 18 marmousets qui ont reçu les sérums de la phase aiguë de la maladie, en revanche, 15 ont présenté, dans un délai de 30 à 40 jours, les signes biochimiques et histologiques d'hépatite. 8 animaux témoins sont demeurés indemnes.

Sérum prélevé avant
inoculation

Injection à :
17 marmousets

aucune hépatite

Sérum prélevé après
inoculation

Injection à :
18 marmousets

15 marmousets por-
teurs de stigmates
biochimiques et
histologiques
d'hépatite

EN RESUME :

- 1 - L'antigène Australia est trouvé dans plusieurs formes d'hépatites virales :
 - post-transfusionnelles,
 - aiguës infectieuses,
 - chroniques,
 - anictériques,chez les porteurs sains de virus.

- 2 - Il est étudié par :
 - BLUMBERG en 1964,
 - OKOCHI en 1967,
 - PRINCE en 1968,
 - GÖCKE en 1969.(L'antigène de Blumberg est identique à celui des autres auteurs).

- 3 - Il provoque des anticorps chez :
 - le lapin,
 - la souris,
 - les polytransfusés,
 - les hémophiles, dans une proportion très importante.

- 4 - Il peut être isolé en gradient de sucrose et en césium chloride.

- 5 - Au microscope électronique, c'est une particule de $200 \text{ \AA}^0$ avec des sous-unités de $30 \text{ \AA}^0$.

- 6 - Il est retrouvé en immunofluorescence dans les hépatocytes de sujets Australia positifs.

- 7 - Il s'agit peut-être d'un déterminant antigénique du ou des virus de l'hépatite virale. Il ne se pérennise que chez les porteurs génétiquement favorable Au 1/Au 1 (Blumberg, janvier 1970).

CONCLUSION

- L'antigène Australia a été identifié par Blumberg en 1964,
- retrouvé par Okochi, Prince, Gocke et d'autres auteurs.

A la suite des travaux de ces différentes équipes de chercheurs, il est apparu de plus en plus évident que sa présence était en relation étroite avec l'hépatite virale et, de ce fait, sa recherche revêt un intérêt fondamental pour un centre de transfusion sanguine.

C'est dans ce contexte que ce travail a été entrepris.

I - Nous nous sommes d'abord attachés à choisir une méthode à la fois spécifique et sensible, pour dépister l'antigène Australia au niveau des flacons de sang que nous délivrons chaque jour.

Pour découvrir 46 antigènes Australia, trois techniques ont été utilisées :

- La fixation du complément en a détecté 35 (les sérums présentant des pouvoirs anticomplémentaires ont été éliminés).
- L'électro-immunodiffusion : 34.
- L'immunodiffusion selon Ouchterlony : 29.

Si la déviation du complément est la plus sensible,

c'est aussi la méthode la moins spécifique (de multiples causes peuvent expliquer, en effet, la consommation du complément).

L'électro-immunodiffusion semble la plus satisfaisante, à la fois par sa rapidité d'exécution (deux heures) et, peut-être, par sa sensibilité supérieure à celle de l'immunodiffusion.

L'immunodiffusion selon Ouchterlony reste cependant la méthode de base pour le moment, car elle est spécifique et consomme peu d'anticorps. C'est avec cette dernière que nous testons maintenant tous les flacons de sang délivrés par le Centre de Transfusion Sanguine de Paris (ceci représente 600 à 700 recherches par jour).

Le dépistage de l'antigène Australia selon cette méthode fait partie, désormais, des examens systématiques pratiqués sur les flacons de sang. Il demande, cependant, 48 heures de délai. Pour cette raison, les flacons devant être délivrés en urgence vont être d'ici peu testés en électro-immunodiffusion.

A ce jour, le résultat de ce travail est le suivant :

- Les flacons Au + ne sont plus transfusés, ce qui représente deux à cinq flacons par jour susceptibles de transmettre le virus.
- Du sang Au - est injecté pour la préparation des γ globulines anti D et des sérums tests, dans le cas où il est nécessaire de recourir à l'immunisation de volontaires humains.
- Le dépistage de cet antigène est effectué également sur

les sangs de groupe rare destinés à la congélation.

Ces recherches augmentent ainsi la sécurité de la transfusion sanguine.

Dans un deuxième temps, nous comptons établir un plan d'étude pour vérifier si l'incidence des hépatites recensées dans un hôpital (Saint-Antoine, 1969), imputables à la transfusion, sera différente après la mise en oeuvre de ces examens.

II - Nous avons d'autre part recherché dans ce travail si la présence de l'antigène Australia pouvait avoir un intérêt diagnostique. Il semble, en effet, que ce soit le seul test biologique spécifique de l'hépatite virale. Parmi tous les malades étudiés, nous avons retrouvé l'antigène Australia dans :

- 37 % des hépatites post-transfusionnelles,
- 12 % des hépatites que nous avons cru pouvoir appeler infectieuses,
- 36 % des hépatites chroniques.

Par contre, nous ne l'avons pas retrouvé dans toutes les maladies hépatiques non virales, pas plus que dans un certain nombre d'autres maladies (en particulier auto-immunes). La présence de l'antigène Australia affirme donc l'étiologie virale.

Dans le groupe des ictères prolongés, sa découverte va permettre de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique en cause dans le groupe imprécis des hépatites dites "chroniques actives" : persistance d'une in-

festation virale avec ou sans relais par des processus auto-immunitaires, question à laquelle il n'est pas encore possible de répondre. La solution de ce problème apporterait beaucoup à la compréhension des maladies auto-immunes secondaires.

III - Intérêt pronostique. Il n'est pas encore possible de répondre à cette question : la présence de l'antigène est-elle ou non critère de gravité et d'évolutivité ?

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLEN J.G.
Some factors regulatory duration of incubation for serum hepatitis.
Arch. Surg. 1970, 100, 2
- 2 - ALLISON A.C. - BLUMBERG B.S.
An isoprecipitation reaction distinguishing human serum protein types.
Lancet 1961, 1, 634
- 3 - ALMEIDA J.D. - WATERSON A.P.
Immune complexes in hepatitis
Lancet 1969, 2, 983
- 4 - ALTER H.J. - BLUMBERG B.S.
Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen)
Blood 1966, 27 : 297/309.
- 5 - BALS - BOCIRNEA A - HAGIESCU L.
Antigen in Rumania Lancet, 1970, 1, 7639 : 194
- 6 - BANG F.B.
Genesis of hepatitis
New England J. Med., 1969, 281/21 : 1190
- 7 - BARKER - SMITH K.O. - GEHLE W.D. - SHULMAN N.R.
Some antigenic and physical properties of virus like particles in sera of hepatitis patient.
J. Immunol., 1969, 102/6 : 1529
- 8 - BAYER M.E. - BLUMBERG B.S. - WERNER B.
Particles associated with Australia Antigen in sera of patients with leukemia, Down's syndrom and hepatitis.
Nature 1968, 218 - 1057.
- 9 - BEARCRAFT W.G.C.
Hepatitis in African monkeys
Nature 1963, 197, 806.
- 10 - BECKER M.D. - SCHEURER P.J. - BAPTISTA A. - SHERLOCK S. -
Prognosis of chronic persistent hepatitis
Lancet, 1970, 1/7637.

11 - Von BERTOK

Studies on the transmission of epidemic hepatitis virus to guinea-pigs and rats prepared with ethionine.
Z Immunitaetsforsch 1963, 125, 358.

12 - BLUMBERG B.S. - ALLISON A.C.

Studies on the isoprecipitin-determined human serum polymorphism.
Proc. Second Intern. Congr. Human Genet. (Rome) 1961, 733.

13 - BLUMBERG B.S. - DRAY S. - ROBINSON J.C.

Antigen polymorphism of a low density bêta-lipoprotéin allotypy in human serum.
Nature 1962, 194, 656.

14 - BLUMBERG B.S. - BERNANKE - D. ALLISON

A human lipoprotein polymorphism.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 1936.

15 - BLUMBERG B.S. - RIDDELL N.

Inherited antigenic differences in human serum bêta-lipoprotein. A second antiserum.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 867.

16 - BLUMBERG B.S.

Polymorphism of the serum proteins and the development of isoprecipitins in transfused patients.
Bull. N.Y. Acad. Med. 1964, 40, 377.

17 - BLUMBERG B.S. - ALTER H.J. - DIDDELL N.

Multiple antigenic specificities of serum lipoproteins detected with sera of transfused patients.
Vox Sang 1965, 9, 128.

18 - BLUMBERG B.S. - ALTER H.J. - VISNICH S.

A "new" antigen in leukemia sera
J.A.M.A. 1965, 191, 541.

19 - BLUMBERG B.S. - ALTER H.J.

Precipitating antibodies against a serum protein (Australia antigen) in serum of transfused hemophilia patients.
J. Clin. Invest. 1965 - 44, 1029.

20 - BLUMBERG B.S. - An inherited serum isoantigen in leukemia and Down's syndrom.

J. Clin. Invest. 1966, 45, 988.

21 - BLUMBERG B.S. - MELARTIN L. - GUINTO R.S. - WERNER B.

Family studies of a human serum isoantigen system (Australia antigen) - Amer. J. Hum. Genet. 1966, 18, 594.

- 22 - BLUMBERG B.S. - MELARTIN L.
Conjectures on inherited susceptibility to lepromatous leprosy.
Intern. J. Leprosy, 1966, 34, 60.
- 23 - BLUMBERG B.S. - MELARTIN L. - LECHAT M. - GUINTO R.S.
Association between lepromatous leprosy and Australia antigen.
Lancet, 1967, 2, 173/76.
- 24 - BLUMBERG B.S. - GERSTLEY B.J.S. - HUNGERFORD D.A. - LONDON W.T. SUTNICK A.I.
A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrom leukemia and hepatitis. Ann. Intern. Med., 1967, 66/5, 924
- 25 - BLUMBERG B.S. - GERSTLEY B.J.S. - LONDON W.T. - SUTNICK A.I.
Down' syndrom : two types distinguished by a serum iso-antigen (Australia antigen).
Ann. Intern. Med. 1967, 66, 1040.
- 26 - BLUMBERG B.S. - SUTNICK A.J. - LONDON W.T.
Hepatitis and leukemia : their relation to Australia antigen - Bull. N.Y. Acad. Med. 1968, 44, 1566/1586.
- 27 - BLUMBERG B.S. - FRIEDLANDER J.S. - WOODSIDE A. - SUTNICK A.J. - LONDON W.T.
Hepatitis and Australia antigen : autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans.
Proc. Nat. Sci. U.S.A. 1969, 62, 1108.
- 28 - BLUMBERG B.S. - SUTNICK A.J. - LONDON W.T.
Australia antigen and hepatitis
J.A.M.A. 1969, 207, 10, 1895.
- 29 - BLUMBERG B.S. - MELARTIN L.
Australia antigen and hepatitis
Arch. Intern. Med. 1970, 125, 287.
- 30 - BORST EILERS E. - MOES M.
Screening blood donors
Brit. Med. J. 1970, 1/5688, 111 (Correspondence)
- 31 - CHANG R.S. - OWENS S.
Patterns of "lipovirus" antibody in human populations.
J. Immun. 1964, 92, 313.
- 32 - CHERUBIN C.E. - HARGROVE R.L. - PRINCE A.M.
Serum hepatitis related antigen (SH) in illicit drug users. Clin. Research 1969, 17, 367.

- 33 - COLE R.A. - Viral agents from patients with infectious hepatitis.
Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci. 43. 497. 1965.
- 34 - COSSART Y.E. - Hepatitis antigen - Lancet 1969, 1, 1216.
- 35 - COSSART Y.E. - TAYLOR P.E. - VAHRMAN J. - ZUCKERMAN A.J.
Australia antigen in hepatitis patients in London.
British Med. J. 1969 - 755.
- 36 - COSSART Y.E. - VAHRMAN J.
Studies of Australia - SH + - antigen in sporadic viral hepatitis in London.
Brit. Med. J. 14 Fév. 1970, 1, 403.
- 37 - COYNE V.E. - MILLMAN T. - CERDA J. GERSTLEY B.J.S. - LONDON W.T
SUTNICK A. - BLUMBERG B.S.
The localization of Australia antigen by immunofluorescence.
J. Exp. Med. 1970, 131/2 : 307.
- 38 - CULLIFORD B.J. - Precipitin reactions in forensic problems.
Nature 1964, 201, 1092
- 39 - FOX R.A. - NIAZI S.P. - SMERLOK S.
Hepatitis associated antigen in chronic liver disease.
Lancet, 1969, 2/7621 : 609-12
- 40 - GERIN J.L. - PURCELL R.H. - HOGGAN M.D. - CHANOCK R.M.
Biophysical properties of Australia antigen.
J. Virology, 1969, 4, 5, 763-768.
- 41 - GILES J.P. - LIEBHABER - KRUGSMAN - LATIMER
Early viremia and virusia in infectious hepatitis virology - 1964, 24.107.
- 42 - GILES J.P. - McCOLLUM R.W. - BERNDTSON L.W. - KRUGMAN S.
Viral hepatitis. Relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain.
New England J. Med. 1969, 281/3, 119.
- 43 - GITNICK G. - GLEICH G.J. - SCHOENFIELD L.J.- HAGGENSTROSS A.H.
SUTNICK A.J. and all.
Australia antigen in chronic active liver disease with cirrhosis.
Lancet, 1969, 11/7615 : 285.
- 44 - GOCKE D.J. - KAVEY M.B.
Hepatitis antigen : correlation with disease and infectivity of blood donors.
Lancet, 1969, 1. 1055.1059 - n° 7605.

- 45 - GOCKE D.J. - GREENBERG H.B. - KAVEY M.B.
Hepatitis antigen - Detection of infectious blood donors
Lancet, 1969, 2/7614 : 248-49
- 46 - De GOUTE J. - DESMET V.J. - GEDIG K.P. - KORB G. - POPPER H. -
POULSEN H.
A classification of chronic hepatitis.
Lancet 1968, 2, 626.
- 47 - HARGROVE R.L. - JEFFRIES G.H. - PRINCE A.M.
Immunologic distinction between serum and infectious
hepatitis.
J. Clin. Investigation 1969, 48-35.
- 48 - HECHT Y. - Un tournant en hépatologie : l'antigène Australia.
Rev. Med. Chir. Maladies du foie, 1969, 44/5 : 200-201.
- 49 - HECHT Y. - De l'antigène au virus de l'hépatite (Le Point sur...)
Concours Médical, 1970, 92, 3, 505-508.
- 50 - HIRSCHMANN R.H. - SHULMAN R. - BARKER L.F. - SMITH K.O.
Virus like particles in sera of patients with infectious
and serum hepatitis.
J.A.M.A. 1969, 208/9, 1667.
- 51 - HOLLAND P.V. - WALSH J.H. - MORROW A.G. - PURCELL R.H.
Failure of Australia antibody to prevent post-transfusion
hepatitis.
Lancet, 1969, 553/55.
- 52 - KRASSNITZKY O. - PESENDORFER - WEWALKA.
Australia/SH-antigen und Lebererkrankungen
Deutsch Mediz. Wochens., 1970, 95/6 : 249.
(Cur. Cont., 1970, 13/10-11, 347).
- 53 - LASZIG - BALINT - FILER - PETER - ABRAHAM ALMASI
Reproduction of the viruses isolated from cases of
infectious hepatitis on detroit.
Nature 1965, 207-326.
- 54 - LEVENE C. - BLUMBERG B.S.
Additionnal specificities of Australia antigen and
possible identification of hepatitis cancers.
Nature 1969, 221-195.
- 55 - LICHTER
Chimpanzee antibodies to Australia antigen
Nature 1969, 224, 5221, 810-811.

- 56 - LONDON W.T. - SUTNICK A.I. - McKENNA P.J. - BLUMBERG B.S.
Australia antigen and post-transfusion hepatitis
Abstr. papers, 21st Ann. Meet. of the AA BB, 1968
(Transfusion 1968, 8/5 : 318).
- 57 - LONDON W.T. - DI FIGLIA M. - RODGUS J.
Failure of transplacental transmission of Australia antigen.
Lancet 1969, 2, 7826, 900 (letters to the editors).
- 58 - LONDON W.T. - SUTNICK A.I. - BLUMBERG B.S.
Australia antigen and acute viral hepatitis
Ann. Intern. Med. 1969, 70, 55/59.
- 59 - LONDON W.T. - DI FIGLIA M. - SUTNICK A.J. - BLUMBERG B.S.
An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit :
Australia antigen and differences in host response.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 11, 571, 573
- 60 - MATHEWS J.D. - MACKAY I.R.
Australia antigen in chronic hepatitis in Australia.
Brit. Med. J. January 1970, 259.
- 61 - MELARTIN L. - BLUMBERG B.S.
Production of antibody against "Australia antigen" in rabbits.
Nature, 1966, 210 : 1340-41.
- 62 - MELARTIN L. - PANELIUS M.
Occurrence of Australia antigen in Finnish mongolism patients.
Ann. Med. Exp. Fenn. 1967, 45, 157/53.
- 63 - MELLA B. - LANG D.J.
Leucocyte mitosis : suppression in vitro associated with acute infectious hepatitis.
Science 1967, 155, 80
- 64 - MILLMAN I. - ZAVATONE V. - GERSTLEY B.J.S. - BLUMBERG B.S.
Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis by fluorescent antibody technic.
Nature 1969, 222, 5189, 131/134 pl.
- 65 - MISTILIS S.P. - SKYRING A.P. - BLACKBURN C.R.B.
Natural history of active chronic hepatitis
Australia. Ann. Med. 1968, 17, 214 et 277.
- 66 - MOSLEY J.W. - BARKER L.F. - SHULMAN N.R. - HATCH M.H.
Failure to detect an Antigen associated with hepatitis in a community epidemic. Nature 1970, 225, 953.

- 67 - NORDENFELT E. - KJELLEN L.
Presence and persistence of Australian antigen in a
Swedish hepatitis series.
Act. Path. Microb. Scand., 1969, 77, 3, 489-494.
- 68 - NOWOSLANSKI A. - BRZOSKO W.J. - MADALINSKI K. - KLAWCZYNSKI K.
Cellular localisation of Australia antigen in the liver
of patients with lymphoproliferative disorders.
Lancet 1970, 1, 7645, 494-497.
- 69 - OKOCHI K. - MURAKAMI S.
Observations on Australia antigen in Japanese
Vox Sang. 1968, 15/5, 374/85.
- 70 - PESENDORFER F. - KRASSNITZKY O. - WEWALKA F.
Immunoelktrophoretischer Nachweis von "Hepatitis-
associated antigen" (Au-SH-antigen)
Klin. Wschr. 1970, 48, 1, 58-59. Kurze Wissenschaftliche
Mittellungen.
- 71 - Del PRETE S. - COSTANTINO D. - DOGLIA M.
Presymptomatic diagnosis of hepatitis
Lancet 1969, 2, 1250.
- 72 - PRINCE A.M. - An antigen detected in the blood during the
incubation period of serum hepatitis.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 1968, 60, 814/21.
- 73 - PRINCE A.M. - Relation of Australia and Sh-antigen
Lancet, 1968, 2, 7565, 462/63.
- 74 - PRINCE A.M. - Immunologic distinction between IH and SH.
New England J. Med., 1969, 281/3, 163/64.
- 75 - PRINCE A.M. - HARGROVE R.L. - JEFFRIES G.H.
Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease.
Clin. Research. 1969, 17, 461.
- 76 - PRINCE A.M. - Relation between SH and Australia antigens
New England - J. Med. 1969, 280/11, 617/8
- 77 - PRINCE A.M. - HARGROVE R.L.
Immunologic detection of a hepatitis related antigen
Conf. Plasma prot. and cellul. Elements of the blood
Boston, 1969 (to be published in Vox Sang).
- 78 - PURCELL R.H. - HOLLAND P.V. - WALSH J.H. - WONG D.C. -
MORROW A.G. - CHANOCK R.M. - A complement fixation test
for measuring Australia antigen and antibody.
J. Infect. Dis. 1969, 120/3, 383 (Cur.Cont. 1969, 12/41:
133).

- 79 - RAWNSLEY H.M. - Australia Sh-antigen
New England J. Med. 1968 (14 Nov.) 279, 1118
- 80 - REINICKE V. - NORDELFELT E.
Hepatitis associated antigen in chronic liver disease.
Lancet, 1970, 1/7638 : 141 (lettre).
- 81 - SANWALD R. - RITZ - RAPP - ANDRASSY - KOMMERELL
Sh-antigen bei Dauerdialyse Patienten
Deut. Mediz. Wochenschr., 1970, 95/6, 253.
(Cur. Cont., 1970, 13/10-11 : 347).
- 82 - SCRIBA - Australia antigen and virus hepatitis
Deut. Mediz. Wochens 1969, 94, 2294/95.
- 83 - SHERLOCK S.H. - Diseases of the liver and biliary system
Blackwell Editor, 426.
- 84 - SHULMAN N.R. - BANKER L.F.
Virus-like antigen, antibody and antigen-antibody
complexes in hepatitis measured by complement fixation.
Science 1969, 165, 3890, 304/306.
- 85 - SHULMAN N.R. - HIRSCHMAN R.J. - BANKER L.F.
Viral hepatitis.
Ann. Int. Med. 1970, 72, 257.
- 86 - SMITH J.B. - BLUMBERG B.S.
Viral hepatitis, post-necrotic cirrhosis and hepato-
cellular carcinoma.
Lancet, 1969, 11/7627 : 953.
- 87 - SOULIER J.P. - Antigène et anticorps des hépatites à virus :
l'antigène Australie.
Rev. Franc. Transfusion 1969, 12, 303.
- 88 - SOULIER J.P. - COUROUCE⁹ - PAUTY A.M. - BENAMOU - DJIANE S.D.
Etude immunologique des hépatites à virus : recherche
de l'antigène Australie et de l'anticorps correspondant.
Rev. Franc. Transfusion 1969, 12, 361/381
- 89 - SOULIER J.P. - Recherche de l'antigène Australie et de l'an-
ticorps correspondant en transfusion sanguine.
Presse Médicale 1970, 78, 11, 485/486 Editorial.
- 90 - SOULIER J.P. - COUROUCE⁹ - PAUTY A.M. - BENAMOU - DJIANE S.D.
Recherche de l'antigène Australie et de l'anticorps
correspondant.
Presse Médicale 1970, 78, 11, 487-490.

- 91 - STOKES J. - WOLMAN I.J. - BLANCHARD M.C. - FARQUHAR J.D.
Viral hepatitis in the new-born : clinical features,
epidemiology and pathology.
Am. J. Dis. Child. 1951, 32 , 213
- 92 - SUTNICK A.I. - LONDON W.T. - BLUMBERG B.S.
Australia antigen - Down's syndrom and hepatitis
J. Clin. Invest. 1967, 46, 1122
- 93 - SUTNICK A.I. - LONDON W.T. - BAYER M. - BLUMBERG B.S.
Hepatitis and Australia antigen in Down's syndrom
Gastro-enterology, 1968, 54, 1275 (Abstracts).
- 94 - SUTNICK A.I. - LONDON W.T. - GERSTLEY B.J.S. - BLUMBERG B.S.
Anicteric hepatitis associated with Australia antigen
occurrence in patients with Down's syndrom.
J.A.M.A. 1968, 205, 10, 670/674 pl.
- 95 - SUTNICK A.I. - LONDON W.T. - BLUMBERG B.S.
Australia antigen and the quest for a hepatitis virus.
Am. J. Dig. Dis. 1969, 14, 189.
- 96 - SUTNICK A.I. - LONDON W.T. - BLUMBERG B.S.
Leukemia and Australia antigen
Proc. Amer. Cancer Res. 1969, 10, 90
- 97 - SUTNICK A.I. - LONDON W.T. - BLUMBERG B.S.
Effects of host and environment on immunoglobulins in
Down's syndrom.
Arch. Int. Med. 1969, 124, 722.
- 98 - TURNER G.C. - BRUCE - WHITE G.B.
SH-antigen in haemodialysis associated hepatitis
Lancet, 1969, 2/7612, 121
- 99 - VIERUCCI A. - MORGANTI G. - VAROME D.
New anti-B lipoprotein sera in transfused children with
thalassemia.
Vox Sang. II. 427-1966.
- 100 - WALSH J.H. - PURCELL R.H. - MORROW A.G. - CHANOCK R.M. -
SCHMIDT P.J.
Post-transfusion hepatitis after open heart operations
J. Am. Med. Ass. 1970, 211, 261.
- 101 - WRIGHT R. - McCOLLUM R.W. - KLATSKIN G.
Australia antigen in acute and chronic liver diseases
Clin. Res. 1969, 17, 314.

- 102 - WRIGHT R. - McCOLLUM R.W. - KLATSKIN G.
Australia antigen in acute and chronic liver diseases
Lancet, 1969, 2/7612, 117.
- 103 - WRIGHT R. - Australia antigen and smooth-muscle antibody in
acute and chronic hepatitis.
Lancet 1970, 1, 7645, 521/522 (Letters).
- 104 - ZUCKERMAN A.J.
Viral hepatitis and the Australia SH-antigen
Nature 1969, 223, 5206, 569.
- 105 - ZUCKERMAN A.J. -
Australia serum hepatitis antigen
Brit. Med. J. 1969, 298.
- 106 - ZUCKERMAN A.J. - TAYLOR P.E.
Persistence of the serum hepatitis (SH-Australia) anti-
gen for many years.
Nature 1969, 223, 5201, 81-82.
- 107 - ZUCKERMAN A.J. - TAYLOR P.E. - ALMEIDA J.D.
Presence of particles other than the Australia SH-
antigen in a case of chronic active hepatitis with
cirrhosis.
Brit. Med. J. Jan. 1970, 1, 262
- *
- 108 - AUSTRALIA ANTIGEN AND HEPATITIS (Leading article)
Brit. Med. J. 1970, 247.
- 109 - AUSTRALIA ANTIGEN AND HEPATITIS (Leading article)
Lancet, 1969, 2/7612, 143/144.
- 110 - EDITORIAL DETECTION OF SERUM HEPATITIS VIRUS - NEW ENGLAND
J. Med. 1968, 179, 604.
- 111 - EDITORIAL - HEPATITIS VIRUS,
Lancet, 1969, 2/7620, 577.
- 112 - EDITORIAL - HEPATITIS AND THE AUSTRALIA ANTIGEN
Brit. Med. J. 1969, 5653, 645.
- 113 - L'ANTIGENE AUSTRALIEN DANS LES AFFECTIONS DU FOIE
Sem. Hop. (informations) 14 fév. 1970, 10-11.
- 114 - MEDECINE MONDIALE - Hépatite à virus - 24 fév. 1970.
- 115 - WHO IMMUNOLOGY UNIT 1711 Geneva - July 1969
Complement fixation test for thyroïd stomach, adrenal
mitochondrial and other non organ specific cytoplasmic
antibodies.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET.

Le Président de la thèse,
Robert ANDRÉ.

